

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N^o 168

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Jules-Alfred GUÉDENEY

Né le 16 juillet 1914, à Clichy (Seine).

**L'intoxication
par le sulfure d'éthyle dichloré
Essai pathogénique**

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Pierre-Jules-Alfred GUÉDENEY

Né le 16 juillet 1914, à Clichy (Seine).

**L'intoxication
par le sulfure d'éthyle dichloré
Essai pathogénique**

Président : M. L. TANON, Professeur.

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	OLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie et thérapeutique générales	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	MONDOR.
Histologie	LEROUX.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER.
Clinique médicale	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBOULLET.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
BARIETY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY . Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULE.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROcq.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUENU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR ALFRED GUÉDENEY

Croix de Genève (Strasbourg 1870-71).

A MA MÈRE

A MON PÈRE

LE DOCTEUR GEORGES GUÉDENEY

Ce témoignage de profonde reconnaissance et de respect filial.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Conseiller Technique Sanitaire au Ministère de la Santé Publique.

Inspecteur Général des Services Techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AVANT-PROPOS

Avant d'aborder notre sujet, nous avons un devoir à remplir. Nous tenons à remercier Monsieur le Professeur Agrégé SOHIER, du Val-de-Grâce, qui a bien voulu nous suggérer l'idée de ce travail et nous aider de ses conseils éclairés; qu'il veuille bien agréer toute notre reconnaissance.

Nous remercions bien sincèrement Monsieur le Professeur L. TANON pour le grand honneur qu'il nous fait en voulant bien présider notre thèse.

INTRODUCTION

Il n'est pas de jour où l'on ne rapporte de nouveaux désastres survenus dans les conflits qui, en divers points du globe, opposent des nations et où ne soit évoquée l'éventualité d'une guerre européenne. Or, ces craintes s'aggravent du fait des dangers nouveaux que l'on ne manque pas de redouter au cours des guerres modernes. Parmi ceux-ci, le péril toxique est au premier plan, car il ne semble pas qu'aucune convention ne soit arrivée à obtenir des gouvernements la promesse de ne pas employer l'arme chimique. Il est à craindre, en effet, qu'une nation ne recule devant aucun moyen pour parvenir au but qu'elle se sera fixée et il faut reconnaître que l'utilisation des toxiques offre un moyen efficace de lutte, qu'ils soient employés contre des armées combattantes ou des populations civiles, puisque désormais tout un pays pourra se trouver exposé aux coups de l'ennemi.

Cette crainte justifiée a incité à poursuivre des recherches sur le mode d'action des différents poisons utilisés au combat. Parmi ceux-ci, un surtout, le sulfure d'éthyle dichloré ou ypérite, nous a paru devoir retenir l'attention. Il est de fabrication relativement aisée, peut être dispersé sous divers modes, est doué

de propriétés agressives remarquables en raison de sa longue persistance sur tout objet qu'il a souillé, et surtout de l'insidiosité de sa pénétration. Il provoque ainsi des lésions redoutables dont la guérison est très lente. Parce qu'on ne manquera pas de l'utiliser au cours d'une guerre chimique, parce qu'on a pu expérimenter assez facilement ce poison soit sur l'homme, comme l'ont fait certains auteurs, soit sur l'animal, on a cherché à compléter les notions acquises pendant la guerre et à préciser son mode d'action. Nous avons donc pensé que le moment était venu de chercher à faire le point plus particulièrement en ce qui concerne la physio-pathologie et l'histo-pathologie de l'intoxication par le sulfure d'éthyle dichloré. Cette étude n'a pas du reste, croyons-nous, qu'un intérêt spéculatif et nous chercherons à en dégager les applications pratiques essentielles.

Après un bref rappel clinique indispensable pour la bonne compréhension du sujet, nous étudierons donc les lésions histo-pathologiques, puis les variétés réactionnelles, enfin et surtout la physio-pathologie, et nous terminerons par quelques données thérapeutiques. Il s'agit là d'étudier des phénomènes souvent complexes et nous ne prétendons pas apporter pour tous une solution définitive. Du moins, aurons-nous essayé de contribuer à une meilleure compréhension du mécanisme d'une intoxication contre laquelle tout médecin aura à lutter le jour venu d'une nouvelle guerre chimique.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL CLINIQUE

La bonne compréhension de la physio-pathologie des lésions dues à l'ypérite nécessite un rappel sommaire de la clinique : rappel des symptômes locaux, généraux, de toutes les manifestations de l'intoxication que la physio-pathologie devra pouvoir expliquer.

Les symptômes n'apparaissent qu'après un temps de latence, de 6 à 12 heures en moyenne, lorsque la concentration est faible et que l'ypérite existe à l'état de vapeur; mais ils peuvent apparaître beaucoup plus tôt, au bout de 3 heures, lorsque la concentration est plus forte ou que l'ypérite se dépose sous forme de gouttelettes sur la peau.

Souvent les premiers symptômes ne font que traduire l'intoxication générale : ce sont des nausées, parfois des vomissements; puis apparaît une sensation de picotement des yeux, accompagnée de larmoiement et de photophobie. Mais, en général, des lésions oculaires, cutanées sont déjà constituées lorsque le blessé arrive à l'ambulance. Enfin, plus tardivement, apparaissent la dysphagie, l'enrouement et peu à peu des lésions trachéo-bronchiques se constituent.

LESIONS LOCALES.

Lésions cutanées.

L'érythème est la première manifestation des lésions cutanées, et l'affection peut rester à ce stade si le blessé peut être soigné précocement ou si l'atteinte est légère; il apparaît de préférence au niveau des parties découvertes et surtout au niveau des régions riches en glandes sudoripares et où l'épiderme est moins épais.

Cet érythème, accompagné d'un œdème plus ou moins important, a des bords peu nets, très légèrement saillants, avec des éléments aberrants de la grosseur d'une tête d'épingle à une lentille. La pression du doigt fait momentanément disparaître la rougeur et provoque la formation d'un léger godet d'œdème, qui est surtout important dans les régions où le tissu cellulaire est lâche, au niveau des organes génitaux par exemple. Parfois même, seules ces régions ont réagi au toxique. L'érythème s'accompagne souvent d'une sensation de cuisson; dès le 2^e jour, il prend une couleur cuivrée, brunâtre et une légère desquamation apparaît. Il restera une pigmentation brune qui persistera plusieurs semaines.

Dans les cas plus graves, il y a formation de phlyctènes qui apparaissent précocement dans les régions où la peau est fine ou soumise à des frottements répétés. Elles surviennent souvent de la 20^e à la 30^e heure.

Il se forme d'abord une tache livide blanchâtre qui bientôt va s'entourer d'une couronne de petites vésicules, apparues de préférence au niveau des follicules pileux. Ces vésicules confluent bientôt en phlyctènes qui peuvent être volumineuses; elles sont entourées d'une auréole rouge, plus pâle à la périphérie, qui se pigmentera rapidement. Le liquide qu'elles contiennent est jaune citrin, limpide, tant qu'il n'y a pas d'infection, non toxique car il ne contient pas d'ypérite en nature. Dès le 4^e jour, la pellicule se plisse quand le liquide se résorbe, puis elle se dessèche pendant que la cicatrisation se fait au dessous d'elle; elle tombe vers le 15^e jour, alors que la cicatrisation est achevée. On peut même observer une véritable nécrose de type escharotique sans formation de phlyctène, dont la cicatrisation sera difficile.

Mais parfois, le liquide distend la phlyctène, dont la pellicule s'use et se rompt et la lésion peut se compliquer d'infection : il apparaît un suintement purulent qui bientôt formera une croûte recouvrant une ulcération. Le derme à ce niveau peut rester atrophié; il en résultera une cicatrice déprimée, qui ne manque jamais au niveau des régions riches en glandes sudoripares où l'œdème est intense et s'accompagne d'une destruction des éléments glandulaires et des follicules pileux. La cicatrice des lésions cutanées dues à l'ypérite est toujours très pigmentée et le restera longtemps.

Lésions oculaires.

Les yeux sont très sensibles à l'ypérite et leur atteinte s'accompagne d'une sensation de brûlure, de larmolement, de photophobie.

La conjonctive est seule atteinte dans les cas légers; les vaisseaux sont dilatés, flexueux; l'œil est rouge et un écoulement séro-purulent apparaît en quelques heures. Cette congestion est surtout nette aux endroits qui ne sont pas protégés par les paupières : on aperçoit deux triangles rouges, vasculaires dont la base est tournée vers la pupille et le sommet vers l'angle de l'œil. La congestion est limitée à la partie inférieure du globe oculaire lorsque le sujet a été contaminé pendant son sommeil, car l'œil se renverse en haut. Dans les cas graves, cette congestion est généralisée.

Les paupières sont collées par l'exsudation fibrineuse qui peut s'infecter légèrement et ne se traduit que par la présence d'une goutte de pus au niveau de l'angle interne de l'œil; mais parfois l'écoulement est abondant, les paupières sont rouges, inflammées; l'œdème de la conjonctive palpébrale gagne la conjonctive bulbaire qui se décolle du bulbe oculaire entraînant la formation d'un chémosis. Les paupières sont dures, augmentées de volume, œdémateuses, car à ce niveau la peau est très fine. Des vésicules ne tardent pas à apparaître sur le rebord palpébral; les cils sont agglutinés par les croûtes desséchées et il se forme de petites ulcérations avec chute des cils.

L'œdème commence à diminuer dès le 2^e jour pour disparaître entièrement au bout de 15 jours. La guérison survient généralement en 3 semaines.

La cornée est intéressée dans les cas graves; elle est exulcérée; l'épithélium desquame et il existe une légère opacité; la fluorescéine donne une teinte verte qui correspond à la fente palpébrale mais qui peut envahir la totalité de la cornée : il peut donc y avoir des ulcérations et parfois même fonte purulente de l'œil.

Le corps ciliaire, la choroïde sont congestionnés et peuvent se décoller de la sclérotique; la rétine elle-même peut être inflammée. Une blépharo-conjonctivite, des taies opaques persistent souvent. La guérison survient généralement en 10 à 20 jours, mais parfois 6 à 8 semaines de soins sont nécessaires et l'œil reste sensible aux poussières et à toutes les causes d'irritation quelles qu'elles soient.

Troubles des voies respiratoires.

Un séjour dans un abri, l'émanation de vêtements souillés par le toxique sont suffisants pour faire apparaître des symptômes respiratoires. Le blessé ressent quelques heures après l'intoxication une sensation de brûlure dans la gorge, avec pesanteur au niveau des sinus maxillaires et frontaux. Dans les formes bénignes, l'enrouement est parfois le seul symptôme; le plus souvent il s'accompagne de rhinorrhée, la voix est rauque; parfois il persiste et le

malade devient aphone; cette aphonie peut durer plusieurs semaines. Après la guérison, le larynx restera sensible. Mais le plus souvent, les muqueuses sont congestionnées, hypersecrétantes et des fausses membranes se forment, rejetées par une toux quinteuse, pénible. Ces lésions peuvent gagner la trachée, les grosses bronches; il peut même y avoir des lésions du poumon. La toux est fréquente, survenant par quintes douloureuses, rauque, ramenant une expectoration purulente, souvent sanglante avec des lambeaux de muqueuse sphacelés, des fausses membranes.

L'auscultation ne révèle que des signes de bronchite aiguë avec râles ronflants et sibilants; aux bases, une congestion précoce peut se traduire par des râles humides.

La respiration peut être difficile avec crises de suffocation et parfois la mort est due à l'obturation de la trachée ou d'une grosse bronche par des fausses membranes.

L'infection secondaire, toujours à craindre, est due principalement au streptocoque, au pneumocoque, aux anaérobies et peut entraîner la formation d'un abcès du poumon ou d'une gangrène : ces lésions sont toujours d'un pronostic grave et sont la principale cause de mort. Plus tard, la sclérose peut apparaître dans les territoires blessés; de même, on aurait constaté des rétrécissements et des dilatations bronchiques.

Troubles digestifs.

Le tube digestif peut être lésé par des aliments souillés par l'ypérite; mais souvent aussi les troubles digestifs ne font que traduire l'intoxication générale; ce sont d'abord des nausées, des vomissements qui sont parfois les seuls symptômes. Puis des douleurs gastriques apparaissent dans les heures qui suivent, localisées dans la région épigastrique puis généralisées à tout l'abdomen. Elles s'accompagnent d'une diarrhée fétide, abondante et même sanguinolente. Dans les cas bénins, on note surtout de la constipation.

Le malade est souvent atteint, même dans les cas légers, d'une anorexie qui peut persister plusieurs semaines et qui entraîne, avec la dysphagie douloureuse due à des ulcérations siégeant derrière les piliers postérieurs, un amaigrissement marqué.

Dans les cas d'intoxication massive, par absorption d'ypérite à l'état liquide, comme dans l'observation récemment rapportée par BODNAR, les vomissements débutent dans les minutes qui suivent l'ingestion du toxique et les troubles digestifs sont rapidement masqués par les troubles généraux.

TROUBLES GENERAUX.

Les expérimentateurs, subissant des contacts répétés avec le toxique ressentent du reste souvent un malaise général, de la fatigue physique et cérébrale.

Dans les intoxications plus sérieuses, le blessé est dans un état de stupeur avec asthénie marquée et présente même de la somnolence, mais, parfois aussi des périodes d'excitation : le malade est agité, délirant; des trémulations dans des groupes musculaires isolés apparaissent, à la face, au niveau de la paroi abdominale par exemple, puis des crampes, dans les membres inférieurs principalement pouvant aller jusqu'à la tétanisation; dans d'autres cas, le blessé présente des secousses cloniques d'allure épileptiforme.

L'asthénie persiste toujours longtemps malgré tous les soins et entraîne une inaptitude physique et intellectuelle marquée.

Il y a toujours de la fièvre, même dans les cas bénins; elle peut monter à 40° dans les cas graves. Elle survient souvent par poussées, accompagnées d'une abondante sudation. Si les oscillations persistent, elles doivent faire craindre des complications pulmonaires. L'hypothermie est d'un mauvais pronostic et la température peut descendre à 35° au moment de la mort.

Du 3^e au 12^e jour, peuvent apparaître des éruptions cutanées qui peuvent survenir par poussées successives, à type d'érythème et même d'éruption scarlatiniforme; cette éruption guérit rapidement et ne s'accompagne ni d'œdème, ni de douleur. On note le plus souvent une chute de la tension artérielle; le pouls est filant, incomptable, arythmique.

Les altérations du sang se traduisent habituellement

par de l'anémie, de la leucopénie, de la polynucléose. MAYER, injectant à l'animal de petites doses d'ypérite constate une augmentation puis une diminution des globules rouges et des polynucléaires et une diminution suivie d'une augmentation des lymphocytes.

L'intoxication par l'ypérite s'accompagne presque toujours d'albuminurie avec cylindrurie; cette albuminurie, si elle persiste et si elle atteint un taux élevé, est d'un sérieux pronostic. Parfois même, une glycosurie spontanée ou provoquée par l'alimentation apparaît accompagnée ou non d'indicanurie.

D'une façon générale, il faut remarquer qu'il existe souvent une augmentation du taux d'élimination azotée et phosphatée.

Les insuffisances glandulaires, en particulier hépatique existent fréquemment.

En conclusion, même lorsque l'intoxication est légère, en plus de l'atteinte locale existe le plus souvent des symptômes généraux qui ne sont pas toujours en rapport avec l'intensité de l'agression : en effet, même dans les cas bénins, la fièvre est constante, les troubles digestifs sont les premiers, parfois les seuls symptômes.

CHAPITRE II.

HISTO-PATHOLOGIE

LESIONS LOCALES.

Lésions cutanées.

Avant d'étudier la physio-pathologie des lésions causées par l'ypérite, il est nécessaire de préciser les lésions histologiques rencontrées au cours de cette intoxication.

Les lésions primitives siègent au niveau du derme et sont les plus importantes; celles des couches superficielles ne sont que secondaires. Ce sont surtout des lésions de congestion, avec dilatation intense des vaisseaux dermiques qui sont gorgés de globules rouges et de leucocytes provoquant la formation de thromboses. La circulation est ralentie, favorisant la transudation du plasma sanguin et la diapédèse des leucocytes et des globules rouges qui infiltrent le chorion et peuvent produire de petites hémorragies. Les lymphatiques sont aussi distendus et contiennent un coagulum fibrineux.

La couche cornée, primitivement intacte, n'est tou-

chée dans sa vitalité que secondairement aux lésions du chorion, il y a vacuolisation des couches cellulaires profondes. La zone papillaire est nécrosée en partie. L'œdème formé va soulever les couches superficielles entraînant la formation de phlyctènes.

Parfois, les lésions vasculaires sont telles qu'il n'y a pas formation de phlyctène, mais il y a nécrose escharotique qui est pourtant rare dans les conditions de combat.

Lésions oculaires.

Nous retrouvons, à peu de chose près, les mêmes lésions au niveau de l'œil; l'œdème distend le tissu sous-muqueux palpébral, écartant les faisceaux conjonctifs et élastiques. Il y a desquamation superficielle de l'épithélium conjonctival; sur les bords palpébraux existent de petites ulcérations qui atteignent la sous-muqueuse.

L'épithélium antérieur de la cornée desquame, se nécrose; les lames du tissu propre sont dissociées et parfois il y a formation de néo-capillaires.

DAUTREBANDE a étudié chez l'animal l'effet de l'ypérite à forte concentration et a constaté, 24 heures après, la desquamation par lambeaux de l'épithélium conjonctival, une infiltration leucocytaire avec œdème qui distend le tissu conjonctival, et même la formation de fausses membranes sur le bord libre des paupières et sur la conjonctive. Les glandes lacrymales sont elles aussi envahies par les leucocytes avec parfois dégénérescence des acini.

Les cellules de l'épithélium antérieur de la cornée sont altérées avec tendance à l'homogénéisation et tombent; parfois les leucocytes envahissent cette cornée qui peut s'ulcérer dans les cas extrêmes et même subir la fonte purulente. Enfin, mais à de très fortes concentrations, apparaissent des lésions de rétinite ou de choroïdite se traduisant par de l'œdème et de la congestion. Remarquons qu'au niveau de la conjonctive la vésiculation fait souvent défaut.

Lésions des premières voies respiratoires.

Ce sont toujours les mêmes lésions : congestion, œdème entraînant un décollement de la muqueuse. La trachée est d'abord congestionnée, avec points ecchymotiques; elle se recouvre bientôt par endroits d'un enduit grisâtre, formé d'un réseau de fibrine, infiltré de leucocytes; cette fausse membrane est plus ou moins adhérente au chorion œdémateux et recouvre une ulcération qui détruit la muqueuse sur toute son épaisseur. Parfois les polynucléaires, des éléments épithéliaux nécrosés obstruent la lumière des petites bronches terminales, entraînant des lésions de bronchiolite oblitérante et même d'atélectasie pulmonaire. Et nous retrouvons ici les lésions fondamentales des tissus sous-muqueux avec vasodilatation des capillaires, œdème, infiltration de leucocytes provoquant la formation secondaire d'ulcérations qui sont recouvertes de fausses membranes

La section des poumons, augmentés de volume, met

en évidence des lésions de congestion siégeant au niveau des bases ou péri-bronchiques. Parfois même, cet œdème envahit les alvéoles comme dans les lésions causées par les suffocants. Les parois des bronches sont épaissies, œdématisées; les vaisseaux sont dilatés avec lésions des parois, thromboses. Toutes ces lésions siègent aussi au niveau des bronchioles; les alvéoles sont souvent remplies de globules rouges.

Lésions du tube digestif.

La bouche et le pharynx sont rouges, avec points ecchymotiques; fréquemment, derrière le pilier postérieure siège une ulcération qui entraîne une dysphagie douloureuse. La muqueuse de l'estomac est rouge, congestionnée avec des ulcérations hémorragiques, surtout au niveau de la grande courbure. Des segments d'intestin grêle sont œdématisés, surtout au niveau de la terminaison de l'iléon et du jéjunum dont la muqueuse est souvent saignante. Enfin, le rectum présente des fausses membranes recouvrant des ulcérations.

BODNAR a rapporté l'observation d'un individu qui se suicida en absorbant 5 centimètres cubes d'ypérite liquide : dans ce cas, l'autopsie montra que la muqueuse gastrique était le siège d'une inflammation aiguë avec pharyngite et catarrhe de l'œsophage, de l'intestin grêle, malgré des lavages d'estomac faits immédiatement. L'estomac contenait environ 200 cen-

timètres cubes de mucosité; la muqueuse gélatineuse présentait des ecchymoses.

On retrouve encore ici l'œdème de la région sous-muqueuse.

En résumé, au niveau du derme, comme au niveau des tissus sous-muqueux, il y a congestion, dilatation des capillaires, thromboses, lésions des parois des vaisseaux, diapédèse leucocytaire et hématique provoquant la formation de vésicules au niveau de la peau, de fausses membranes au niveau des premières voies respiratoires, d'ulcérations saignantes du tube digestif qui peuvent être recouvertes de fausses membranes.

LESIONS DE L'INTOXICATION GENERALE. — LESIONS A DISTANCE.

Dans le cas signalé par BODNAR, les lésions locales ne peuvent pas expliquer la mort; seule, l'intoxication générale peut faire comprendre les symptômes initiaux présentés par le malade. De plus, cette intoxication générale joue un rôle dans toutes les atteintes. De plus cette intoxication générale joue un rôle dans toutes les atteintes, car, après tout contact avec l'ypérite on peut la rencontrer.

Les reins sont congestionnés; il y a stase capillaire et veineuse avec hémorragies intracapsulaires et tubulaires accompagnées de desquamation et par place de nécrose de l'épithélium des tubes contournés.

Le foie, dans les cas graves, peut être hyperhémie avec des zones de dégénérescence.

Le tube digestif, en dehors de toute atteinte locale directe, présente une congestion généralisée; les glandes sécrètent abondamment, les plaques de Peyer sont hypertrophiées et même hémorragiques.

Les organes hématopoiétiques sont souvent très altérés (JOLLY et MURATET) et l'on constate des phénomènes dégénératifs très nets en particulier au niveau des centres clairs des follicules lymphoïdes.

On peut aussi constater des lésions pulmonaires de type infarctoïde.

Le cœur est dilaté.

Le système nerveux central, la pie-mère sont hyperémiés avec dilatation, thromboses, hémorragies capillaires.

Dans certains cas, l'anémie apparaît avec augmentation de la fibrine et accélération de la coagulation.

CHAPITRE III

LA SENSIBILITE A L'YPERITE. SES VARIATIONS

Ainsi, les signes cliniques relèvent tous d'un même processus général mais on ne retrouve pas toujours la même évolution des lésions, les mêmes symptômes locaux et généraux. Car tous les sujets, toutes choses étant égales d'ailleurs, ne réagissent pas de la même façon, avec la même intensité. Il existe de grandes variétés réactionnelles qui sont dues, d'une part, à des facteurs extrinsèques, d'autre part à des facteurs intrinsèques que nous étudierons, car ils peuvent éclairer, pensons-nous, certains points encore obscurs de la physio-pathologie.

FACTEURS EXTRINSEQUES.

L'ypérite peut être facilement dispersée et peut agir sous différents états (liquide, vapeur, aérosol), d'où la polyvalence de son pouvoir agressif. A la température ordinaire, c'est un liquide qui peut émettre des vapeurs d'autant plus rapidement que la surface de contact liquide-air est plus grande : cette condi-

tion est surtout réalisée lorsque le toxique est dispersé sous forme d'aérosol.

Après éclatement de l'obus, l'ypérite est dispersée sous forme de gouttelettes qui forment un brouillard dense et pénétrant. Le point d'ébullition étant élevé (218°), les gouttes ne passent que lentement à l'état gazeux, ce qui explique sa persistance et la durée de son action. Les vapeurs ne s'élèvent guère et peuvent ainsi envahir les tranchées, les abris. Elles traversent rapidement les vêtements ordinaires, les tissus perméables comme la toile, le drap, le cuir, puis, ces substances finissent par s'imprégner et devenir elles aussi dangereuses.

HANSLIAN rapporte le cas des officiers de la 70^e D. I. anglaise qui furent tous intoxiqués pour avoir couché dans des draps provenant d'un village bombardé, la veille, avec des obus à l'ypérite.

L'ypérite dispersée sous forme d'aérosol ne s'oxyde pas vite au contact de l'air et ne s'hydrolyse que difficilement. Le seuil d'action du sulfure d'éthyle dichloré est de 100 à 500 milligrammes par mètre cube; grâce à la persistance du brouillard sur le terrain, à la lenteur du dégagement des vapeurs, le toxique peut agir à faible concentration et le blessé, ne s'apercevant pas qu'il se trouve dans une zone dangereuse, finit par être gravement atteint.

La chaleur favorisant l'hydrolyse augmente la toxicité de l'ypérite. Le degré hygrométrique, la topographie du terrain influencent la stabilité du nuage. Pour HEDERER, la durée d'action de ce corps

est de 24 heures par temps très chaud et sec, 2 à 3 jours par temps chaud, 7 à 10 jours par temps humide et froid, 2 à 3 jours par temps humide et froid, mais avec forte pluie. Le toxique persiste plus longtemps dans les endroits boisés, encaissés, à l'abri des vents. Enfin les lésions seront plus importantes au niveau des points de frottement, par exemple au niveau des bretelles qui favorisent ainsi le décollement des téguments.

Ainsi toute une série de facteurs indépendants de l'individu touché par le poison vont intervenir pour modifier les caractères de l'intoxication.

Mais de nombreux éléments dépendant directement ou indirectement du sujet atteint vont également influencer la réponse de l'organisme à l'agression. Nous les grouperons sous le terme de facteurs intrinsèques.

FACTEURS INTRINSEQUES.

Différents sujets, soumis aux mêmes conditions d'intoxication, ne présentent pas en effet des lésions identiques, ne réagissent pas avec la même intensité, car des facteurs intrinsèques, individuels, sur lesquels nous allons insister, interviennent. Nous distinguerons des variétés réactionnelles locales et générales et pour chacune d'elles, des modalités prévisibles et imprévisibles car leur étude permettra des déductions d'ordre prophylactique et thérapeutique.

Nous étudierons d'abord, à titre d'exemple, le comportement du revêtement cutané.

Facteurs prévisibles.

DIFFÉRENTES RÉACTIONS SELON LA RÉGION ATTEINTE.

Tandis que l'épaisseur de la couche cornée favorise l'évaporation du toxique. Les régions où la peau est fine, riche en glandes sudoripares et sébacées comme au niveau des aisselles, des organes génitaux sont beaucoup plus sensibles à l'ypérite qui y détermine des lésions plus graves. Ce fait a bien été mis en valeur récemment encore par FERRI qui a étudié les différentes réactions des tissus à une même solution d'ypérite, suivant l'humidité plus ou moins grande de la peau. La simple sudation est un facteur de gravité : ce fait est important à connaître, car fréquemment ce sont des troupes en transpiration qui sont soumises à l'action du toxique.

FERRI emploie une solution d'ypérite dans le tétrachlorure de carbone à 0,1 et 0,2 % ; il applique une goutte de cette solution qu'on laisse évaporer sur la peau de l'avant-bras ; une heure après, il applique autour de l'autre avant-bras quelques couches de tissu imperméable et on expose le sujet au soleil pour déterminer la sudation, puis l'ypérite est appliquée sur cet autre avant-bras dont la surface est humide. Une réaction légère sera caractérisée par une tache limitée, sans phénomène subjectif ; cet érythème disparaît au bout de quelques jours et s'accompagne d'une légère pigmentation qui dure plusieurs semaines. En cas de réaction de moyenne intensité, un

érythème rouge vif apparaît 3 à 6 heures après l'application, avec une marge nette dont les bords sont relevés, s'accompagnant d'une sensation de tension et qui disparaît en quelques jours.

Si la réaction est intense, l'érythème rouge vineux apparaît 2 à 4 heures après l'application; il est plus étendu que la zone d'application et s'accompagne d'un œdème important avec sensation de brûlure. La peau prend un aspect chagriné et se scarifie en petites écailles. Les résultats obtenus par FERRI peuvent se schématiser dans le tableau suivant, l'expérience portant sur 16 sujets.

a) *Bras sec.*

Solution à 0,1 %	Solution à 0,2 %
5 sujets ont une réaction négative.	2 sujets ont une réaction négative.
11 sujets ont une réaction légère.	10 sujets ont une réaction légère.
	4 sujets ont une réaction moyenne.

b) *Bras humide.*

Solution à 0,1 %	Solution à 0,2 %
5 sujets ont une réaction légère.	3 sujets ont une réaction moyenne.
11 sujets ont une réaction moyenne.	13 sujets ont une réaction intense avec œdème sous-cutané dont
	5 présentèrent des phlyctènes.

Si l'on fait un traitement au niveau de la région atteinte une minute après le contact, il n'y a plus aucune réaction sur l'avant-bras sec, mais un érythème apparaît au bout de quelques heures avec œdème et phlyctènes sur l'avant-bras humide. Si l'intervalle de temps entre le contact et les soins n'est plus que de 30 secondes, il y a formation de vésicules chez 5 sujets seulement sur les 9 individus qui ont été soumis à l'expérience. Celle-ci peut être faite en utilisant la vapeur d'ypérite que l'on fait passer dans une coupelle de verre de 30 millimètres de diamètre avec un mélange d'air en proportions connues et FERRI put ainsi montrer que le produit concentration multiplié par le temps d'application varie suivant l'état de la peau.

L'expérience porte sur 10 sujets.

1) Pour $c \times t = 250$, il n'y a pas de réaction au niveau de la peau sèche; mais on note un érythème sur la peau en sudation.

2) Pour $c \times t = 500$, on note des réactions légères au niveau de la peau sèche dans 2 cas; il y a un érythème intense sur la peau qui a transpiré.

3) Pour $c \times t = 750$, il y a une réaction légère sur la peau sèche avec érythème intense et précoce sur la peau humide.

4) Pour $c \times t = 1.000$, l'érythème apparaît au niveau de la peau sèche chez deux individus, mais il y a formation de phlyctènes sur la peau en transpiration.

Des expériences semblables faites chez des Souda-

nais donnent des résultats comparables, avec cette différence qu'ils sont moins sensibles au toxique que les individus de race blanche.

On peut donc conclure avec FERRI que l'humidité, peut être par l'intermédiaire des substances lipoïdiques de la sueur, dans lesquelles l'ypérite est soluble, augmente la gravité de l'intoxication.

Chez l'animal, DELRIEU montre que les lésions sont plus lentes à s'établir sur la peau de grenouille que sur la langue et le mésentère. Le cheval est très sensible à l'intoxication par l'ypérite à cause de la minceur de la couche cornée et de l'abondance des glandes.

Les couches superficielles, d'après cet auteur, peuvent retenir l'ypérite pour laquelle elles ont une grande affinité, mais elles n'en retiennent qu'une petite quantité; de plus, la pénétration est facilitée par les follicules pileux et les tubes excréteurs des glandes.

ROLE DU PIGMENT.

D'importantes différences dans le comportement des hommes exposés à l'ypérite avaient été constatées au cours de la dernière guerre, alors que les conditions de l'intoxication étaient les mêmes pour tous (région atteinte, état des téguments, de l'atmosphère etc...) : le pigment cutané joue un rôle important.

Des statistiques furent faites pour expliquer ces

variations dans les réponses à l'agression, et il faudrait citer ici les recherches de LYNCH, MARSHALL et SMITH, MAGNE, CORDIER, LUSTIG et de nombreux auteurs qui ont ainsi pu mettre en évidence le rôle important du pigment cutané. MARSHALL et ses collaborateurs, utilisant une solution d'ypérite dans l'huile de paraffine, ont expérimenté sur une centaine de sujets, dont 84 nègres et tandis qu'avec une solution de 0,1 %, 10 % des blancs avaient une réaction positive, aucun des nègres ne présenta de lésions; une solution de 1 % donna un résultat positif chez 30 % des blancs et aucune réaction chez 78 % des noirs.

Mais les expériences récentes faites par FERRI et que nous rapportons ont permis à cet auteur de mettre au point la question. FERRI expérimente en Afrique du Nord durant l'été sur des Arabes et sur des Erythréens : sur 7 Arabes, un seul réagit faiblement à une solution à 0,2 %, 3 avec la solution à 0,5 %, tous à la solution de 1 et même 2 % : dans tous ces cas, la période d'incubation est plus longue que chez les individus de race blanche.

Chez 3 Erythréens, il n'y eut aucune réaction pour des solutions de 0,2-0,5 et 1 % ; avec une concentration de 2 %, on obtient une légère hypérémie chez deux d'entre eux au bout de 48 heures.

FERRI utilisa même des solutions à 5 %, d'abord chez 4 arabes dont un seul présenta un simple érythème, les 3 autres ayant un érythème intense avec de l'œdème au bout de 12 heures, puis chez 16 Ery-

thréens soudanais qui présentèrent un soulèvement de la peau bien limitée au point d'application de la goutte, après 12 heures de latence; 3 Soudanais à peau particulièrement pigmentée eurent avec une solution à 10 % des réactions pratiquement semblables aux précédentes.

De même, le pigment joue un rôle chez les sujets de même race : c'est ainsi que les bruns et les châtains sont beaucoup moins sensibles que les blonds à l'action de l'ypérite; le pigment acquis protège contre l'agression aussi bien que le pigment naturel : ainsi la pigmentation provoquée par les rayons solaires, les rayons ultra-violets diminue la sensibilité aux vésicants.

Facteurs imprévisibles.

Mais il existe aussi des différences de réaction chez des hommes de même race, de même morphologie : il faut donc faire intervenir un facteur individuel que l'on ne peut prévoir et toutes choses étant égales d'ailleurs, l'importance des lésions varie de l'absence de toute réaction à la formation de phlyctènes.

PLANANSKY distingue trois groupes de réactions, selon que le sujet ne réagit pas à la solution d'ypérite, qu'il y a formation d'érythème ou formation de phlyctène; il utilise une solution alcoolique d'ypérite en application sur la peau de l'avant-bras avec une baguette de verre. Les résultats sont lus 24 heures après, et peuvent être schématisés dans le tableau suivant.

Groupes ¹	Solutions		
	à 0,08 %	à 0,4 %	à 0,8 %
I	32,4 %	1,2 %	1 %
II	67,6 %	95,7 %	92,7 %
III	0,10 %	3,1 %	6,3 %

On peut considérer comme étant résistants, les sujets qui n'ont pas réagi à la solution de 0,08 %, soit 32,4 %, et comme très résistants, ceux qui n'ont pas réagi à la solution de 0,8 %, soit 1 %.

Opérant sur plus de 5.000 individus, il démontra ainsi les variations individuelles observées pour une même agression toxique.

VEDDER utilise 3 solutions d'ypérite dans l'alcool pur à 0,01-0,1 et 1 %, la lecture étant faite 24 à 48 heures après l'application; il considère comme sensible, l'individu qui présente un érythème après l'application d'une goutte d'une solution à 0,01 et 0,1 % et comme très résistant l'absence d'érythème avec la solution à 1 %. FERRI en arrive aux conclusions suivantes en utilisant des solutions d'ypérite dans le tétrachlorure de carbone.

a) Avec une solution à 0,005 %, sur 16 sujets, 5 n'ont aucune réaction, les autres ne présentant qu'une coloration rosée de la peau sans véritable érythème après 6 à 24 heures d'incubation.

b) Avec une solution à 0,2 %, sur 21 sujets, 3 n'ont pas réagi, 14 ne présentèrent qu'une légère coloration et 4 eurent un véritable érythème.

(1) Groupe I : réaction nulle; Groupe II : érythème; Groupe III : phlyetène.

c) Avec une solution à 0,5 %, sur 300 individus, il y eut 119 cas de réactions légères, soit 40 %, 98 cas de réactions moyennes, soit 33 %, et 81 cas de réactions intenses, soit 27 %.

Ces résultats sont intéressants au point de vue pratique, car on peut sélectionner les sujets peu sensibles qui pourront être utilisés dans les équipes de détection et surtout dans les équipes de désinfection. Il y a lieu de remarquer du reste, que c'est en grande partie dans ce but que FERRI a entrepris les recherches récentes que nous venons de relater. Mais il nous reste à étudier un phénomène qui peut modifier les réactions locales ou générales, qui varie selon les individus et qui est encore mal défini : la sensibilisation.

Sensibilisation.

Une première atteinte sensibilise-t-elle l'homme ? Lors d'une deuxième atteinte, pour certains auteurs les lésions apparaîtraient plus rapidement, seraient plus intenses, de même que les réactions générales plus marquées, du moins chez certains individus.

L'un des premiers, MARSHALL avait pensé à l'éventualité d'un tel phénomène, mais ses expériences n'avaient montré que de petites variations lors d'atteintes successives.

Par contre, des phénomènes plus nets de sensibilisation ont été signalés par d'autres auteurs. SCHWARZ, pour mettre en évidence cette sensibilisation au toxique, utilise une pommade à 5 % qu'il applique sur l'avant-bras gauche d'un premier sujet, sous forme de

3 petites plages pendant 1—2, 5—4 minutes le 11 septembre 1936; le 17 septembre, même application de 4 minutes, en 2 endroits de la cuisse droite.; 5 jours après, même essai au même endroit. Poursuivant son expérience, cet auteur fait une dernière application le 18 novembre 1936, de pommade à 2,5 — 5 — 10 % durant 8-4-2 minutes : les réactions furent telles que les essais furent arrêtés.

Le 7 septembre 1937, 2^e expérience; le pouce gauche d'un deuxième sujet est mis dans une concentration de 0 gr. 3 par mètre cube pendant 15 minutes, sans aucune réaction; le 14 septembre, même essai pendant 30 minutes; le 15 septembre il fut pris de démangeaisons, avec érythème au niveau du pouce; ces démangeaisons persistent 2 jours et à ce moment une pigmentation apparut. Le 7 octobre, les 2 sujets entrèrent occasionnellement dans un laboratoire où existaient de faibles quantités de vapeurs d'ypérite¹, et y restèrent une dizaine de minutes. Le lendemain soir, de violentes démangeaisons prennent le premier sujet, surtout au niveau des régions riches en glandes, à peau peu épaisse, accompagnées de rougeur. Le 9 octobre, les démangeaisons disparaissent, mais l'érythème persiste avec des malaises, une sensation de fatigue; l'amélioration et la guérison surviennent dans les jours suivants.

Le deuxième sujet fut pris lui aussi de violentes démangeaisons le 9 octobre, avec œdème des paupières qui s'accroît considérablement, en même temps

(1) Doses ne provoquant aucun trouble chez d'autres sujets travaillant dans cette pièce.

qu'un érythème apparaît à la face; le malade est fatigué, la température à 38°. La guérison survient en quelques jours. La sensibilité donc persisterait et augmenterait au fur et à mesure des contacts répétés; elle ne se manifesterait pas seulement au niveau de la peau, mais intéresserait tout l'organisme.

De même FERRI aboutit aux mêmes conclusions : il traite 19 sujets, dont 6 sensibilisés par des atteintes répétées et à petites doses étaient devenus sensibles à des concentrations trop faibles pour être agressives vis à vis de sujets normaux, par une solution d'ypérite à 0,05 %. Les 13 sujets vierges de toute intoxication ne présentent aucune réaction; 5 autres réagissent par un érythème qui s'accompagne d'œdème, de prurit, de sensation de brûlure chez 3 d'entre eux. Un seul ne réagit pas d'une manière appréciable mais sa peau était pigmentée par la vie au grand air qu'il menait.

Les mêmes expériences faites avec l'ypérite sous forme de vapeur donnèrent des résultats comparables, les coupelles employées contenant de l'air saturé d'ypérite. Considérant comme réaction moyenne l'apparition d'un érythème, 2 des sujets déjà utilisés au cours de l'expérience précédente ont une réaction positive avec $c \times t = 50$, 3 autres avec $c \times t = 100$ et enfin un seul avec $c \times t = 350$, ce dernier étant celui dont la peau était pigmentée.

La réceptivité paraît donc augmenter avec la répétition des contacts chez certains sujets et parfois cette augmentation atteindrait 8 fois la sensibilité du sujet encore vierge de toute atteinte. Une généralisa-

tion progressive de la sensibilité cutanée semble pouvoir être constatée, parfois accompagnée d'œdème et même de phénomènes généraux avec fièvre, insomnie. Les phénomènes ne consisteraient plus en exagération de l'érythème suivie de la formation de phlyctènes, mais cet érythème apparaîtrait en dehors du point souillé, au niveau du thorax, de toute la superficie cutanée avec une intensité accrue, principalement aux régions où la peau est fine, la sudation intense.

Essai de transport passif de la sensibilité.

FERRI est même allé plus loin : il injecte au niveau de l'avant-bras droit d'un sujet 1/10 de centimètre cube de sérum d'un individu normal et au niveau de l'autre avant-bras du sérum d'un sujet sensibilisé : 24 heures après, il applique une solution à 0,05 % ; un faible érythème apparut au bout de 24 heures au niveau de l'avant-bras droit et aucune réaction au niveau de l'avant-bras gauche. En augmentant les concentrations 0,1 — 0,5 %, l'érythème est plus précoce, plus accentué du côté où le sérum normal a été injecté : donc la sensibilité à l'ypérite ne serait pas susceptible de transport passif local ; il y aurait de plus production d'anticorps spécifiques au niveau de l'injection de sérum de sensibilisé. L'ypérite aurait donc les propriétés d'un allergène (FERRI).

On a constaté chez des hommes qui avaient manipulé le sulfure d'éthyle dichloré dans des labo-

ratoires des phénomènes de sensibilisation différents suivant les individus. Les sujets anciens réagissaient violemment, là où les jeunes ne présentaient que des lésions minimales ou nulles. Ces phénomènes, qu'ils soient locaux ou généraux, suivent les mêmes variations.

Et ces constatations sont utiles à connaître pour établir une prophylaxie rationnelle, et nous devons en tenir compte dans l'étude de la physio-pathologie générale de l'évolution toxique. Au point de vue médico-légal, elles permettent aussi aux médecins de savoir rapporter à la même cause des phénomènes différents chez des sujets réagissant différemment; d'autre part, au point de vue prophylactique elles permettent de mieux choisir le personnel appelé à manipuler le sulfure d'éthyle dichloré. Nous avons vu que l'armée italienne applique cette méthode de sélection.

Enfin nous pensons que le comportement si variable des individus peut apporter des éléments intéressants pour l'étude de la pathogénie des lésions locales et générales dont nous allons tenter l'étude maintenant.

CHAPITRE IV

PHYSIO-PATHOLOGIE

Dans cet essai de physio-pathologie, nous essaierons de répondre à diverses questions correspondant, croyons-nous, aux problèmes qui se posent en présence d'un sujet intoxiqué par le sulfure d'éthyle dichloré. Comment se produisent les lésions locales ? A quoi sont dus les signes à distance et les phénomènes généraux ?

PHYSIO-PATHOLOGIE DES LÉSIONS LOCALES

En étudiant la physio-pathologie des lésions locales, nous chercherons à savoir comment agit le toxique et quelle est la réponse du tissu à l'agression. En ce qui concerne le mode d'action, on peut en effet étudier par quel processus l'ypérite crée des lésions locales et quel est le substratum histopathologique de celles-ci.

Facteur chimique.

Pour expliquer l'action du toxique sur les tissus, plusieurs hypothèses, qui du reste sont toujours discutées, ont été faites. La plus couramment admise est celle de l'hydrolyse. L'ypérite pénètre-

rait à l'intérieur de la cellule où a lieu l'hydrolyse avec libération d'acide chlorhydrique et de thiodiglycol. C'est l'acide ainsi libéré, même à concentration faible, qui détruirait le protoplasme. Les auteurs américains, expérimentant sur des œufs d'oursins qu'ils mettent en contact avec une solution d'ypérite pendant 3 minutes, virent la segmentation s'arrêter 2 heures après, ce fait coïncidant avec la présence d'acide chlorhydrique libre, la période de latence correspondant au temps nécessaire à l'hydrolyse. Donc, c'est l'hydrolyse qui serait importante et elle doit se faire à l'intérieur des cellules, car une cellule vivante résiste à l'action d'une solution hydrolysée. Si on injecte directement la solution hydrolysée, il y a mort immédiate.

MAGNE et TRIMBACH récemment ont étudié l'hémolyse due à des corps possédant des chaînes chloroéthyles hydrolysables. Ils utilisèrent une suspension de globules rouges de cheval dans du liquide de Ringer sans bicarbonate à laquelle ils ajoutent l'agent hémolytique; après centrifugation, on compare le liquide où les globules sont passés en solution au colorimètre avec des étalons connus. Les auteurs ont montré que le phosgène agit comme l'acide chlorhydrique qu'il peut libérer, le phosgène subissant une hydrolyse pratiquement totale. L'ypérite se comporte différemment, car l'hydrolyse donne en plus de l'acide chlorhydrique, des corps neutres comme le thiodiglycol qui va avoir une action empêchante vis-à-vis de l'hydrolyse de l'ypérite et par conséquent

vis-à-vis de l'hémolyse; de même, si l'acide chlorhydrique est neutralisé par un tampon (bicarbonate de soude), il n'y a plus d'hémolyse. Mais si le thiodiglycol a une action empêchante vis-à-vis de l'hydrolyse, il n'empêche pas l'hémolyse par l'acide chlorhydrique libéré et même la facilite; en effet, MAGNE et TRIMBACH ont montré que pour produire l'hémolyse totale, il faut une plus forte concentration d'acide chlorhydrique seul que lorsqu'il est en présence de thiodiglycol.

De tout ce que nous venons d'étudier, il semblerait donc que l'acide chlorhydrique, quelle que soit son origine jouerait un rôle.

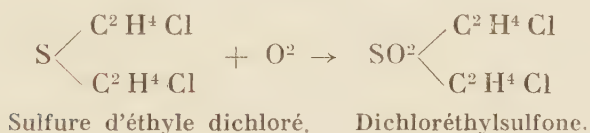
Le rôle de l'ypérite et de ses produits d'hydrolyse a été discuté, car leur action est faible quand on les fait agir directement. MAGNE et RÉMY, en étudiant l'action du sulfure d'éthyle dichloré sur les levures ont précisé l'action de ce toxique et de ses produits d'hydrolyse sur leur fermentation, leur respiration, leur fonction reproductrice et leur pouvoir antiseptique.

LILLIE, GLOWES et CHAMBERS ont pensé que l'action de l'ypérite était due à son hydrolyse intra-cellulaire, et c'est à cette conclusion que MAGNE et RÉMY aboutissent lorsqu'ils admettent que l'action de l'ypérite « n'est pas due aux produits d'hydrolyse qu'ils libèrent, mais est liée essentiellement à son hydrolyse intracellulaire ».

Mais d'autres hypothèses que celle de l'hydrolyse ont été proposées : en effet, une petite goutte de

toxique dilué à 5 % forme sur la peau une phlyctène et pourtant la quantité d'acide chlorhydrique formée est faible et on peut penser que cet acide subit l'action neutralisante du milieu alcalin dans lequel il se trouve. De plus, certaines levures non touchées par les produits d'hydrolyse sont détruites par l'ypérite et certains auteurs en concluent que le sulfure d'éthyle dichloré agirait directement sans se décomposer sur les éléments vivants ou par un autre processus que celui invoqué par les défenseurs de la théorie hydrolytique.

Certains admettent qu'il faut faire jouer un rôle aux produits d'oxydation de l'ypérite et surtout au dichloréthylsulfone qui se formerait à l'intérieur de la cellule selon la formule :



ALLEN fait intervenir une combinaison de l'ypérite avec les amines du protoplasme cellulaire.

LUSTIG pense que ce sont les processus fermentatifs et vitaux de la cellule qui sont troublés par le toxique.

Pour KLING, l'œdème consécutif à l'intoxication par le phosgène serait provoqué par les modifications subies par les lipoides tissulaires, en particulier quant à leur comportement vis-à-vis de l'eau.

KLING et LECORDIER, partant de cette théorie, ont montré qu'il y a corrélation entre l'action vésicante de l'ypérite et les modifications que son addition fait

subir aux valeurs de la tension interfaciale, lipoïde-sérum physiologique et à celle de l'hydrophilie des lipoïdes cholestérolés.

Nous venons d'évoquer les diverses théories d'action de l'ypérite. Leur nombre suffit à montrer les incertitudes qui persistent tout en reconnaissant cependant que la théorie hydrolytique est celle qui paraît avoir le plus de partisans.

Quel que soit du reste le mécanisme invoqué, on peut se demander si les lésions constatées vont dépendre directement du contact du toxique ou des produits de décomposition sur les divers éléments des tissus, ou si un intermédiaire né aux dépens de ces tissus ne va pas être la cause des modifications qu'ils vont présenter.

On pourrait supposer qu'au niveau du point atteint par l'ypérite il y a formation d'histamine provenant des tissus lésés et cette histamine, agissant sur les fibres lisses des vaisseaux provoquerait ainsi une vasodilatation des capillaires qui semble indépendante de l'innervation. L'injection intradermique de 1/10^e de centimètre cube d'une solution à 1 0/00 ou la puncture épidermique d'une solution de bichlorhydrate d'histamine provoque l'apparition d'une rougeur locale, et 10 à 20 secondes après la piqure, une réaction érythémateuse diffuse à contours irréguliers et l'apparition d'œdème 2 à 3 minutes après, car il y a eu dilatation des capillaires et augmentation de la perméabilité de leurs parois. Il y a lieu de remarquer du

reste, que la pigmentation cutanée secondaire à une lésion est en partie sous la dépendance de la production locale d'histamine; et proportionnellement à celle-ci, les lésions dues à l'ypérite laissent toujours des cicatrices très pigmentées.

Si cette production d'histamine n'est peut-être pas le phénomène primordial et unique déterminant la lésion locale, peut-être intervient-elle pour en accentuer le développement.

On trouve, du reste, dans un travail récent de UNGAR des recherches concernant le rôle de l'histamine dans le déterminisme des lésions pulmonaires dues à certains caustiques suffocants ou à des brûlures. Il y a là un rapprochement à faire avec les vésications obtenues après l'intoxication par l'ypérite.

Rôle du tissu conjonctif.

En l'absence de doctrine précise expliquant le mécanisme de l'action de l'ypérite, nous devons maintenant étudier le développement des altérations cellulaires et tissulaires, car c'est de leur connaissance exacte que pourront dépendre une prophylaxie et un traitement rationnels.

Au cours du combat, l'ypérite frappera les tissus de revêtement qui sont formés d'un épithélium simple ou stratifié, pavimenteux ou cylindrique et du chorion sous-jacent. En expérimentant sur les ani-

maux, DELRIEU a étudié le mécanisme des lésions locales élémentaires provoquées par l'ypérite; il fait des applications de toxique à l'aide d'une pointe mousse au niveau de la membrane interdigitale de la grenouille, immobilisée par une injection de curare et enveloppée dans du coton humide pour éviter la dessiccation, sous le contrôle du microscope. Normalement, les vaisseaux de cette région sont facilement visibles; leur lumière est remplie par les globules facilement visibles et circulant soit par groupes, soit isolés suivant le diamètre des capillaires.

Une heure après l'application du toxique, les vaisseaux sont dilatés; il y a ralentissement de la circulation avec thromboses, stase, diapédèse leucocytaire; les globules rouges finissent par prendre une teinte brune, principalement dans les vaisseaux superficiels. La vésicule qui apparaît dans les heures qui suivent, se rompt le lendemain : à ce moment, les vaisseaux sont moins nettement visibles, les globules décolorés, leurs contours moins nets; 48 heures après, les capillaires ne sont plus représentés que par des amas jaunâtres, isolés, vestiges des globules rouges.

DELRIEU obtint des résultats identiques en expérimentant sur l'aile de la chauve-souris. Au niveau de la langue de la grenouille, l'ypérite produit des lésions semblables, avec distension des capillaires, thromboses, ralentissement de la circulation surtout au niveau des petits vaisseaux. Les résultats sont encore plus nets et plus rapides lorsqu'on expérimente au niveau du mésentère.

DELRIEU en conclut que l'action de l'ypérite porte sur le chorion et principalement sur ses vaisseaux qui, nourrissant l'épithélium, sont indispensables à sa vie : il va donc y avoir gangrène de l'épithélium consécutive aux lésions du chorion, des parois des capillaires, à la thrombose, au ralentissement de la circulation, ce qui va entraîner la formation de l'œdème qui va exercer un véritable clivage de l'épithélium sur le chorion contribuant ainsi à la nécrose des tissus superficiels et qui se traduira par la formation de vésicules au niveau de la peau, d'exsudats fibrino-leucocytaires provoquant des lésions ulcéro-membraneuses et entraînant l'épithélium détruit au niveau des premières voies respiratoires. D'une façon générale, les muqueuses sont rouges, corrodées, parfois complètement exfoliées.

Les couches superficielles ne permettent ce clivage que lorsqu'elles sont assez épaisses, sinon il n'y aura pas de vésiculation. DELRIEU a montré que sur l'épiderme du cheval, qui est très mince et se réduit à quelques couches de cellules, il n'y a pas formation de phlyctènes, mais simplement exsudation, la couche cornée trop mince ne pouvant être soulevée par le liquide : il en est de même au niveau de l'épithélium conjonctival qui est trop peu résistant. Cette couche cornée est légèrement gonflée et, à concentrations plus fortes, il y a mortification par thrombose des vaisseaux du derme, sans formation de phlyctènes : l'œdème dissocie les éléments du derme, l'épiderme et les couches superficielles du derme forment une

escharre sous laquelle parfois l'infiltration leucocytaire provoque la suppuration.

Les modifications vasculaires sont donc bien les plus importantes, car, de plus, elles sont modifiées par les vaso-constricteurs comme l'adrénaline. DELRIEU, faisant une injection d'adrénaline au point d'application du toxique, retarde l'apparition de l'œdème qui n'apparaît qu'au bout de quelques heures, alors que chez l'animal témoin, il apparaît en quelques minutes; mais la vaso-dilatation qui succède à la vaso-constriction entraîne l'apparition tardive de cet œdème qui non seulement augmentera très rapidement de volume, mais qui deviendra plus important que l'œdème témoin; si on injecte l'adrénaline alors que l'œdème est déjà en formation, celui-ci reste stationnaire, tant que l'action de l'adrénaline se fait sentir pour reprendre plus intensément lorsque cette action a cessé.

De plus, l'œdème, moins important, apparaît avec un retard de 30 minutes si on dépose une goutte du toxique sur l'épiderme, après avoir décollé la peau sur un carré de 6 ou 7 centimètres; et si on isole l'épiderme du derme, comme le fait DELRIEU, par une mince lame de clinquant stérile, cet œdème ne se forme plus, car on a supprimé l'action du tissu conjonctif et de ses vaisseaux. Or, la peau est toujours vivante, puisqu'ensuite elle cicatrise par première intention; mais elle n'est pas énervée et DELRIEU en déduit que le système nerveux ne joue aucun rôle dans le déterminisme des lésions locales. C'est, à notre avis,

aller un peu loin dans l'interprétation des faits observés au cours de son expérimentation.

On ne peut nier le rôle du système nerveux et des vaso-moteurs en particulier. Il n'en reste pas moins que la très belle expérimentation de DELRIEU, en mettant en évidence le rôle du tissu conjonctif et de ses vaisseaux méritait d'être rappelée avec quelques détails.

En résumé, les lésions du tissu conjonctif et de ses vaisseaux, avec altérations vasculaires, exsudation plasmatique, diapédèse leucocytaire et hémattique réalisant la congestion, l'œdème, les hémorragies, sont primitives. Ce n'est que secondairement à ces lésions du chorion qu'apparaît l'altération ou la destruction partielle ou totale de l'épithélium qui le recouvre, ce chorion étant indispensable à sa nutrition.

Les lésions étendues des tissus de revêtement vont provoquer des troubles à distance de la zone lésée, mais ne peuvent expliquer, à elles seules, le développement des phénomènes généraux observés secondairement à la vésication par l'ypérite.

PHYSIO-PATHOLOGIE DES ACCIDENTS GÉNÉRAUX ET DES LÉSIONS À DISTANCE.

Rappel clinique et histo-pathologique.

Nous avons donné plus haut les caractères des

phénomènes généraux observés. Ils se résument en phénomènes nerveux (stupeur, asthénie ou agitation, en troubles cardio-vasculaires (hypotension et tachycardie), en manifestations rénales (oligurie et albuminurie), en troubles digestifs (vomissements, diarrhée), enfin en érythèmes divers.

Nous avons rappelé aussi les réactions histopathologiques : il existe une hyperémie généralisée avec vaso-dilatation des capillaires du chorion, lésions des parois de ces vaisseaux, thromboses, ralentissement de la circulation, diapédèse leucocytaire et formation d'œdème; ces lésions capillaires apparaissent donc les premières, le tissu noble n'étant modifié que secondairement. On note au niveau du tube digestif des lésions de congestion de la sous-muqueuse, avec gastrite hémorragique, de congestion de la sous-muqueuse intestinale provoquant des petites ulcérations saignantes, qui, au niveau du rectum, se recouvrent d'un enduit grisâtre comme dans la dysenterie.

Les follicules clos, les plaques de Peyer, sont tuméfiés. Les mêmes lésions vasculaires se rencontrent au niveau du système cérébro-spinal, de la pie-mère qui sont hyperémiés avec vaso-dilatation, thromboses, hémorragies capillaires.

La congestion des reins avec stase papillaire et veineuse s'accompagne d'hémorragies tubulaires, de nécrose même des cellules des tubes contournés. Le foie peut être hyperémié avec des zones de dégénérescence. Le cœur présente des lésions de myocardite.

Tous ces symptômes, toutes ces lésions, notons-le dès maintenant, ont de nombreux points de ressemblance avec ceux observés au cours des syndromes toxi-infectieux. Voyons dès lors comment on peut expliquer cette symptomatologie générale et les constatations histo-pathologiques.

Action toxique générale de l'ypérite.

Parmi les troubles secondaires aux lésions locales, il en est qui dépendent directement de cette lésion, de sa topographie, de son étendue et essentiellement des fonctions qui peuvent, du fait de sa présence, se trouver gênées ou supprimées. Le transit alimentaire sera gêné par une atteinte de l'épithélium de revêtement du tube digestif; l'atteinte du système oculaire entraîne des troubles de la vision; les altérations de l'épithélium de revêtement des premières voies respiratoires et les lésions de broncho-pneumonie secondaires vont entraîner des désordres mécaniques graves : les échanges gazeux seront troublés.

Mais en outre, il existe tout un ensemble de phénomènes généraux qui ne peuvent dépendre uniquement de la suppression ou de la lésion d'un territoire cutané ou muqueux : c'est ainsi que l'apparition de nausées, diarrhée, albuminurie, asthénie, ne peut s'expliquer par la vésication d'un territoire cutané de peu d'étendue.

On a cherché une explication à ces faits et les

problèmes qui se posent sont, croyons-nous, les suivants : le toxique agit-il par lui-même en diffusant à partir du point lésé, allant ainsi créer des lésions à distance ? Ou bien y a-t-il diffusion des produits secondaires formés à partir du poison ou des tissus qu'il a lésés ? Enfin ce toxique ou ces produits secondaires agissent-ils sur les vaisseaux, les parenchymes directement ou indirectement par la mise en jeu d'un système intermédiaire ?

MAYER, MAGNE et PLANTEFOL, dès 1920, ont montré que l'ypérite avait une action toxique générale : son introduction chez l'animal par une voie quelconque (sous-cutanée, intra-veineuse, intra-péritonéale, intestinale) déclenchaient des troubles généraux, l'apparition de lésions histopathologiques semblables à ceux que nous avons déjà étudiés chez l'homme. Mais dans les conditions de combat, le toxique n'est pas introduit par divers procédés comme dans l'expérience rappelée ci-dessus ; ce sont des lésions de surface, altérant les téguments, les muqueuses : dans ce cas, l'ypérite semble épuiser, in situ, la plus grande partie de son action ; il ne passerait dans la circulation que des produits de décomposition qu'on a retrouvés dans l'urine (VEDDER) et même dans l'expérimentation sur l'animal, lorsque l'ypérite est injectée par voie sous-cutanée, la réaction locale est forte et très peu de toxique doit diffuser en nature dans l'organisme. Pourtant, les mêmes phénomènes décrits plus haut sont observés chez l'homme comme chez l'animal.

Il ne semble donc pas que ces phénomènes soient causés par l'ypérite diffusé dans l'organisme. Peut-on faire jouer un rôle aux produits d'hydrolyse si on accepte cette théorie ? En vérité, le thiodiglycol ne semble pas toxique. Pour certains auteurs, les dérivés sulfonés, doués de toxicité, pourraient diffuser.

Mais les corps formés secondairement au niveau de la région vésiquée et provenant de la désintégration tissulaire semblent jouer un rôle dans l'intoxication générale ou dans l'apparition des lésions à distance.

**Action des produits de désintégration des tissus. —
Action sur les vaisseaux et les divers parenchymes.**

Comme dans les brûlures, les remaniements inflammatoires, les thromboses, les nécroses entraînent la résorption de nombreux déchets tissulaires.

CORDIER et MAGNE comparent les lésions pulmonaires déterminées à distance par le phosgène ou par les arsines suffocantes (troubles rénaux) aux lésions constatées lorsqu'on traumatise un poumon par la vapeur d'eau bouillante : dans ces deux cas, il y a désintégration tissulaire. Ces auteurs firent l'expérience suivante : un animal perfusant un poumon intoxiqué subit bientôt une chute progressive de la tension artérielle et même la mort si l'expérience dure un certain temps : l'inhalation de vapeurs bouillantes détermine de même au niveau du poumon la formation de substances de désintégration tissulaire qui

vont entraîner, par leur résorption, une paralysie des vaisseaux, d'où chute de la tension artérielle : en effet, si on injecte au chien 0 mg. 1 d'adrénaline par kilogramme, par voie endoveineuse avant et après l'intoxication, l'hypertension consécutive diminue parallèlement à l'évolution de la lésion.

On peut schématiser les résultats de l'expérience dans le tableau suivant :

Réactions à l'adrénaline chez le chien intoxiqué par une arsine.

Chien de 15 kgs	T. A. avant l'injection d'adrénaline en centimètres de mercure.	T. A. maxima après injections d'adrénaline.
Avant l'intoxication	14	24
2 h. 15 min. après	12,5	15
3 h. 10 min. après	11	14
5 h. 10 min. après	7	9

De même, l'injection d'adrénaline à un animal perfusant un poumon intoxiqué a de moins en moins d'effet, car les substances désintégrées des tissus pulmonaires paralysent les vaisseaux, d'où hypotension. Ces produits de désintégration, comme dans les cas de brûlures, sont éliminés par les reins qui, dans les cas graves, ne suffisent plus à leur tâche et entraînent l'apparition d'oligurie et même d'anurie.

ACTION DE L'HISTAMINE.

Parmi ces produits de désintégration, l'histamine semble jouer le principal rôle; produite au niveau

de la lésion, elle est de plus libérée à partir des tissus en particulier par certains d'entre eux (la peau, le poumon seraient de ceux-là). Nous avons déjà vu comment on pouvait faire jouer un rôle à l'histamine dans le déterminisme des symptômes locaux; il nous faut maintenant envisager les lésions à distance causées par ce corps. L'injection sous-cutanée d'histamine détermine en quelques minutes la chute de la tension artérielle avec rougeur, céphalée, vertiges, nausées, hypersécrétion lacrymale et nasale, parfois perte de connaissance. Si l'action est très brutale, il y a vaso-dilatation intense et immédiate de l'aire splanchnique : cette action sur la fibre lisse des capillaires entraînant leur vaso-dilatation semblerait indépendante de l'innervation : en somme, les lésions sont comparables, dans une certaine mesure, à celles causées par l'ypérite.

GÉNAUD, dans des travaux inédits cités par SOHIER, a du reste montré qu'il y avait hyperhistaminémie chez le chien intoxiqué par inhalation d'ypérite ou par application cutanée.

Il y a lieu, en outre, de remarquer que les variations de sensibilité après injection d'histamine et en particulier les différences des réponses chez les individus ayant un tégument dont la teneur en pigment est dissemblable sont très comparables à celles observées après dépôt de sulfure d'éthyle dichloré.

Si nous acceptons le rôle de l'histamine dans le déterminisme des lésions à distance, nous faisons déjà intervenir un intermédiaire entre le toxique et

les symptômes observés au delà du point lésé. N'y a-t-il pas plus et ne peut-on invoquer à l'origine des symptômes généraux observés dans l'intoxication par l'ypérite, non plus la diffusion dans tout l'organisme de produits secondaires, mais la mise en jeu d'un système intermédiaire déterminant l'ensemble des phénomènes observés ?

Rôle du système neuro-végétatif dans le déterminisme des lésions à distance et des phénomènes généraux.

Nous avons rappelé que les autopsies ont montré que les lésions à distance se caractérisaient surtout par des phénomènes vaso-moteurs et congestifs, siégeant surtout au niveau des viscères, avec hémorragies, et qui se rapprochent des lésions rencontrées au cours des grandes intoxications infectieuses.

MAYER, MAGNE, PLANTEFOL, JOLLY, MURATET ont insisté sur cette action toxique affectant les principaux appareils de l'économie. Ces lésions à distance, comme nous l'avons déjà dit, se rencontrent chez le combattant, bien que dans ce cas, l'atteinte soit surtout locale et superficielle (lésions de la peau, des premières voies respiratoires, du système oculaire).

Nous avons évoqué ainsi la ressemblance des phénomènes observés à ceux notés dans les toxi-infections. Aussi LUSTIG, dans un livre récent, compare-t-il la symptomatologie de l'intoxication par l'ypérite à celle des toxi-infections.

Avant d'envisager les hypothèses que permet un tel

rapprochement, nous rappellerons brièvement la clinique et l'histo-pathologie du syndrome malin des grandes toxi-infections et nous verrons ainsi les rapports que l'on peut établir avec la clinique et l'histo-pathologie des lésions causées par l'ypérite.

Dans le syndrome malin, les phénomènes nerveux et généraux prédominent; le malade est asthénisé, adynamique ou bien les phénomènes d'excitation avec convulsions prédominent. La température est d'emblée très élevée. Les troubles cardio-vasculaires se traduisent par la pâleur, la cyanose, la chute de la tension artérielle. La dyspnée toxique est fréquente et l'auscultation révèle souvent des râles d'œdème pulmonaire.

Les vomissements sont fréquents, la diarrhée profuse. Parfois des hémorragies apparaissent, généralement sous forme de pétéchies; parfois elles ne se traduisent que par la présence de globules rouges dans les urines et la réaction à l'hématine positive dans les selles.

Au point de vue histo-pathologique, on retrouve, comme dans l'intoxication par l'ypérite, les mêmes réactions vasculaires avec hyperémie diffuse, thromboses, lésions des parois des capillaires.

Les viscères sont toujours augmentés de volume, congestionnés; le pancréas, les surrénales n'échappent pas à cette congestion. Il y a infiltration hémorragique avec aspect infarctoïde au niveau des poumons. La muqueuse du tube digestif est congestionnée : il existe des lésions de gastrite hémorragique;

l'intestin est congestionné, soit d'une façon générale, soit plus souvent localement surtout au niveau de la partie terminale de l'iléon. On retrouve toujours, comme au cours de l'intoxication par l'ypérite des lésions de vaso-dilatation, d'œdème au niveau du système cérébro-spinal, avec petites hémorragies visibles à la coupe. Il y a œdème péri-cellulaire et péri-vasculaire; les altérations des cellules sont fréquentes, surtout au niveau de la substance grise du cortex. Les vaisseaux de la capsule du ganglion sympathique sont dilatés jusqu'à provoquer des hémorragies; il y a œdème et hémorragie interstitielle au niveau des troncs nerveux.

Il existe, de plus, des lésions du système lymphatique : les ganglions du mésentère sont toujours augmentés de volume, congestifs; les plaques de Peyer, les follicules clos sont tuméfiés et parfois l'hypertrophie ganglionnaire est généralisée.

Or, pour REILLY, toutes ces lésions ne font que traduire « le mode réactionnel du système neuro-végétatif à des irritations diverses. Elles n'ont aucun caractère spécifique ou pour mieux dire leur spécificité témoigne non de la nature de l'agent toxique, mais du point où il agit ».

Déposant, au contact du splanchnique de faibles doses de toxine diphtérique ou d'endotoxine typhoparatyphique, il constata à l'autopsie de l'animal les mêmes lésions que nous venons de décrire.

Les mêmes résultats furent obtenus en appliquant les toxines en d'autres régions du sympathique (gan-

glier cervical supérieur, sympathique rénal, etc...), même sur les ganglions lymphatiques au niveau desquels les connexions nerveuses sont importantes.

De plus, l'introduction du toxique dans un sac jugulaire (RIVALIER), après ligature aux deux bouts et aspiration du sang, montre que les toxines ne peuvent agir que par l'intermédiaire du sympathique de l'endoveine.

Pour TINEL, SANTENOISE et LAURENT, les manifestations graves anaphylactiques, les intoxications à électricité nerveuse sont favorisées par l'hypervagotonie, de même que l'hypovagotonie et la sympathicotomie créent une insensibilité au choc : les réactions déclenchées sont beaucoup moins intenses et moins graves. Il y aurait hypervagotonie au moment de l'invasion dans les grandes infections et sympathicotomie durant la période d'état.

MARQUÉZY et Mlle LADET pensent « qu'il est possible de déterminer par l'irritation du sympathique des désordres viscéraux et même absolument superposables aux constatations anatomiques que l'on peut faire aux autopsies de malades atteints du syndrome malin ». L'hyperémie viscérale et ganglionnaire varie, pour ces auteurs, suivant le siège et l'intensité de l'atteinte sympathique originelle (lésions des plaques de Peyer dans la fièvre typhoïde). L'état du sympathique au moment de l'agression peut favoriser l'action du syndrome malin. Il faut rechercher dans l'état de sensibilisation et d'anaphylaxie l'explication de la malignité.

Ce sont ces caractères généraux et cette pathogénie comme du reste les multiples variations réactionnelles selon les individus différents qui ont conduit GASTINEL et SOHIER à invoquer dans le déterminisme des lésions à distance et des phénomènes généraux chez les ypérités, le rôle du système neuro-végétatif. Ils expérimentent sur 30 cobayes et emploient une solution de toxique dans du sérum physiologique de telle sorte que 1/10^e de centimètre cube corresponde respectivement à 1/10^e et 5/10^e de milligramme d'ypérite (le produit utilisé tuant en 8 à 10 jours après injection sous-cutanée un cobaye de 300 grammes à la dose de 12 milligrammes). Ces auteurs appliquent la solution de toxique sur le splanchnique gauche dénudé aux doses ci-dessus : la mort survient en 3 à 5 heures, précédée de convulsions, diarrhée, albuminurie, hématurie et chute de la température peu de temps avant la mort.

Et l'autopsie montre que les lésions histopathologiques consistaient, comme dans l'expérience de REILLY, en congestions viscérales (foie, rein, tube digestif) avec hémorragies, plages de nécrose et lésions des organes hématopoiétiques. De même, au niveau du poumon existent des lésions d'alvéolite œdémateuse et hémorragique.

En même temps, ils injectent les mêmes doses à des animaux témoins, mais par des voies diverses : il y a survie après injection sous-cutanée et même après injection dans le sciatique et dans le péritoine. Seule la voie intra-veineuse entraîne la mort qui fut pour-

tant tardive, apparaissant 15 à 18 heures après l'injection. De plus, déposant dans un segment de jugulaire lié aux deux bouts, une dose de toxique capable de déterminer par injection sous-cutanée chez l'animal témoin une réaction locale inconstante et tardive, la mort ne survenant que dans les jours suivants, ces auteurs constatèrent que celle-ci survenait en quelques heures. A l'autopsie, ce sont toujours les mêmes lésions de congestion, d'hémorragies dont la localisation ne varie guère avec la région de l'appareil sympathique touché. On peut donc penser qu'elles sont dues à l'action du sympathique endoveineux comme dans les expériences utilisant les toxines microbiennes.

Expérimentant sur des lapins, ces auteurs montrèrent que pour une dose de 6 milligrammes d'ypérite par kilogramme de lapin, la mort est plus rapide lorsque le toxique est déposé directement sur le système neuro-végétatif; elle survient en 20 à 46 heures lorsqu'il est mis sur le splanchnique et en 18 à 20 heures quand il est déposé sur le ganglion sympathique cervical supérieur. La mort s'accompagne des mêmes phénomènes généraux que dans l'expérience précédente.

Quoique la région du sympathique ne semble guère avoir d'influence sur la localisation des lésions, celles-ci sont plus importantes au niveau des poumons quand l'atteinte porte sur le ganglion cervical.

La voie sous-cutanée sur l'animal témoin ne donne aucune réaction, mais la mort survient par voie intra-veineuse.

En conclusion, l'animal meurt en présentant les mêmes lésions que dans l'intoxication par l'ypérite chez l'homme; le système neuro-végétatif semble jouer un rôle dans l'apparition des lésions à distance plutôt que la diffusion du toxique par voie vasculaire ou lymphatique. Les symptômes généraux, si souvent rencontrés dans les intoxications, même bénignes par inhalation du toxique, peuvent s'expliquer par la richesse du pharynx en filets sympathiques. Enfin, l'entrée en jeu du sympathique expliquerait les variations individuelles déjà étudiées.

On peut en outre remarquer que, récemment, CHRISTOPHE a trouvé des lésions du système nerveux autonome au cours des grandes brûlures.

Une telle hypothèse n'exclut pas l'intervention de l'histamine qui, formée dans les tissus vésiqués, pourrait secondairement agir par l'intermédiaire du système neuro-végétatif. En effet, de même qu'il y a des fibres adrénergiques et cholinergiques, il y aurait des fibres histaminergiques. De plus, la production de cette histamine pourrait être secondaire, pour certains auteurs, à l'action du système autonome.

Ainsi, au terme de cette étude physio-pathologique, nous devons remarquer qu'aucune des théories proposées ne peuvent être retenues de façon définitive et absolue. Sans doute, donnerons-nous la préférence

à celles qui font jouer un rôle aux produits de désintégration tissulaire et en particulier à l'histamine et aussi à celles faisant intervenir à l'origine des phénomènes généraux l'intervention du système neuro-végétatif. Mais il s'agit de problèmes complexes et rien ne dit que de nombreux facteurs ne jouent pas simultanément.

Du moins avons-nous essayé de poser les problèmes. Si nous n'avons pas apporté de réponse définitive, le fait de les avoir évoqués permettra peut-être de hâter leur solution. En attendant celle-ci, nous pourrons du moins utiliser certaines données physiopathologiques que nous avons rappelées pour tenter une thérapeutique non seulement symptomatique, mais pathogénique dont nous allons maintenant étudier les modalités.

CHAPITRE V.

TRAITEMENT DES YPERITES

Le but de cette étude pathogénique est avant tout pratique; une prophylaxie, une thérapeutique doivent être basées sur la connaissance des lésions et surtout sur la pathogénie de l'intoxication. Pour apporter un peu de clarté dans cette étude, nous allons revoir rapidement les symptômes qui devront être combattus, les lésions que nous devons soigner, si un traitement prophylactique n'a pu enrayer l'évolution du processus toxigène.

Le poison ne pénètre à travers les tissus qu'après un certain temps de latence qui est à la base de toute la prophylaxie; puis l'intoxication se développera insidieusement et lorsque des premiers symptômes apparaîtront, des lésions graves seront déjà constituées.

Les lésions locales ont de nombreux points communs et sont caractérisées par des phénomènes inflammatoires, s'accompagnant de douleurs, phénomènes qui, selon la région atteinte, se traduiront par des symptômes différents; mais ils répondent tous aux mêmes réactions locales à base de troubles vas-

culaires, d'œdème, de diapédèse leucocytaire et hématic. Toutes ces lésions du chorion conditionnent secondairement les altérations des épithéliums de revêtement.

Puis, secondairement à ces lésions locales apparaissent ensuite des phénomènes généraux et des lésions à distance rappelant ceux observés dans les toxi-infections et à l'origine desquels, entre autres causes, on peut retenir d'une part les produits de désintégration tissulaire, plus particulièrement l'histamine, et d'autre part la mise en jeu du système autonome.

Le processus général évolue de telle façon qu'il a pu être comparé par SOHIER à une tragédie comportant plusieurs actes et une intervention variable des divers acteurs. Au début, la tragédie est jouée par deux acteurs, le poison d'une part, l'organisme d'autre part qui réagit avec ses qualités propres à l'agression. Puis, dans la suite, le deuxième acteur tiendrait presque toute la scène, l'organisme en effet exagérant souvent les réactions locales et générales, les disproportionnant aux besoins de la défense, pouvant déterminer sa propre perte. Un troisième acteur pourrait ultérieurement intervenir : ce serait l'infection secondaire qui risquerait de terminer le drame d'une façon fatale.

Nous avons rappelé cette comparaison car elle permet de dégager les temps successifs du traitement. On devra avoir en effet sans cesse à l'esprit la notion que, une neutralisation étant impossible à faire lorsque les lésions sont apparues, c'est vers

une modération des réactions individuelles et une aide constante à l'organisme que devra tendre la thérapeutique.

Cependant, étant données les difficultés de ce traitement et surtout l'insidiosité du produit toxique, toute thérapeutique sera précédée de mesures tendant à protéger le gazé contre une nouvelle atteinte et aussi l'empêcher de nuire, car l'ypérite doit être considéré comme contagieux : ses vêtements restent longtemps imprégnés par le toxique; les tissus ne sont pas immédiatement traversés et toute trace d'ypérite doit être supprimée : c'est la période qu'on a coutume d'appeler période de prophylaxie, qui précède le traitement des lésions apparues.

PROPHYLAXIE. NEUTRALISATION DU TOXIQUE.

Les vêtements devront être déposés dans des récipients étanches pour être désimprégnés immédiatement par des procédés physiques ou chimiques ou être envoyés dans des stations de neutralisation.

Sur les tissus de revêtement, les traces visibles d'ypérite seront absorbées par du coton hydrophile, du papier buvard; l'ypérite peut être détruite par hydrolyse, oxydation ou chlorination : les produits de décomposition du toxique ainsi obtenus ne sont pas vésiquants, mais certains doivent pourtant être secondairement neutralisés. Sur la peau, loin des lésions, on pourra employer le chlorure de chaux sec,

une bouillie de chlorure de chaux dans les régions à peau épaisse, les solutions chlorées étant utilisées de préférence dans les régions à peau fine; les solutions de DAKIN, CARREL, même la solution d'eau de Javel diluée titrant 5 degrés chlorométriques peuvent aussi être utilisées. Ces applications neutralisantes pourront être suivies d'un lavage à l'eau chaude et même d'un savonnage. Au niveau des lésions et si les applications sont trop irritantes, on utilisera une solution chlorée étendue en lotion suivie de lavage à l'eau chaude sans friction. La toxique sera neutralisé au niveau des yeux par une solution de permanganate de potasse à 1 pour 2000 suivie d'un lavage d'une solution bicarbonatée à 22,5 0/00.

Les lavages, gargarismes avec des solutions chlorées étendues (5 cuillerées à soupe de liqueur de DAKIN ou de LABARRAQUE par litre d'eau) peuvent être préconisés pour la neutralisation du toxique au niveau du pharynx, des premières voies respiratoires.

Certains auteurs ont tenté de détruire le toxique alors qu'il a déjà commencé à pénétrer dans les tissus, cette pénétration étant lente. Dans ces « neutralisations améliorées », les mélanges employés sont à base d'éther, de pétrole, de divers hydrocarbures mêlés à des produits chlorés. L'onguent de MOYNIER en est un exemple. Mais ces « neutralisants extracteurs » ne doivent pas retarder l'application des méthodes classiques de désimprégnation. Ces précautions prises, on abordera alors le traitement

proprement dit en suivant la ligne de conduite que nous avons proposée plus haut.

TRAITEMENT.

Ce traitement s'adressera aux phénomènes locaux et aux phénomènes généraux.

Traitement des phénomènes inflammatoires locaux.

La chaleur, l'humidité (compresses-pulvérisations) pourront être utilisées pour lutter contre la congestion, l'œdème des téguments; elles seront remplacées par des poudres, pommades décongestionnantes si l'on craint la macération. Les pansements doivent être lâches.

S'il y a des phlyctènes, il faut chercher à obtenir la cicatrisation sans rupture de la pellicule par des pansements protecteurs et l'immobilisation qui peuvent être précédés de l'application de poudres ou pommades diverses.

La paraffine chaude serait employée en Russie d'après LUSTIG. Les Américains utiliseraient un mélange de paraffine et de cire.

Si les phlyctènes sont rompues, nous utiliserons en lavages les solutions de DAKIN ou de CARREL suivies d'application de tulle gras ou de pommade; ces solutions sont aussi employées en irrigation pour favoriser l'élimination des tissus désintégrés lorsqu'il y a nécrose, car elles permettent en plus la cicatri-

sation. Les produits acides provenant de ces désintégrations cellulaires pourront être neutralisés par des solutions de phosphate ou de borate de soude (MAGNE et CORDIER) : elles agiraient en neutralisant les produits acides nés de la décomposition tissulaire.

Après l'élimination de l'escarre, la plaie sera nettoyée avec du sérum physiologique puis protégée par du tulle gras. De tous les mélanges proposées pour hâter la kératinisation, l'emploi de la vitamine A (sous forme d'huile de foie de morue par exemple) nous semble préférable.

Au niveau des yeux, les lavages mécaniques avec une solution bicarbonatée sodique à 22,5 0/00 assure l'évacuation des produits résultants de l'inflammation locale; les solutions salines hypertoniques (de sulfate de soude ou de magnésie) favorisent l'élimination des tissus nécrosés. Les pulvérisations d'eau bouillie ou chlorées sodiques, les pommades non irritantes seront utilisées sur les paupières qui seront protégées par des pansements lâches pour éviter toute rétention.

Lavages, irrigations alcalines, inhalations, fumigations chaudes de vapeur d'eau mêlée à des substances aromatiques antiseptiques non irritantes suivies d'instillations nasales d'huile goménolée résument le traitement des lésions de la bouche, du nasopharynx et des premières voies respiratoires.

Certains auteurs comme VAN DER VELDEN, BUSCHER préconisent la protéinothérapie (sérum de cheval,

sérum thérapeutique ou autres protéines injectables) pour faciliter le détachement des fausses membranes, mais cette thérapeutique ne doit pas provoquer de choc capable d'aggraver l'état du gazé. L'évacuation des bronches sera facilitée par des potions expectorantes.

Médication sédative locale.

La médication sédative locale, calmant les douleurs, diminuera les réactions de l'organisme qui trop souvent dépassent leur but et ne font qu'aggraver les lésions et permettra de faire un traitement : c'est ainsi qu'on ne pourra traiter les lésions oculaires qu'après avoir fait cesser le spasme. Sur les téguments, on emploiera des solutions ou pommades à base de percaïne, de stovaïne, puis des solutions à base d'alcool et de glycérine contre le prurit. Au niveau des yeux, on utilisera des collyres à base de novocaïne, de buteline à 1 %. La cocaïne, qui pour beaucoup d'auteurs pourrait sinon aggraver, du moins gêner la cicatrisation, est employée par d'autres, seule, ou avec de l'adrénaline. On peut utiliser l'atrophine à 1 %.

Les pulvérisations avec un mélange de morphine à 0,4 % et d'antipyrine à 3 % ou les poudrages par insufflation de mélanges pulvérulents contenant du chlorhydrate de morphine, de l'acide borique, du lactose, de la gomme arabique à parties égales atténueront les troubles respiratoires. Enfin le calme, la

protection contre toute irritation extérieure favorisera la sédation des douleurs : il y a donc là une question d'hospitalisation que nous allons retrouver en étudiant la prophylaxie des infections secondaires.

Prophylaxie de l'infection secondaire.

Il faudra empêcher l'apparition de cette infection secondaire qui peut être très grave, surtout pour les ypérités qui présentent des lésions pulmonaires et qui peuvent succomber à une broncho-pneumonie secondaire. Les vésiqués doivent être traités en commun dans des locaux spéciaux et il faut même envisager l'isolement en box des sujets présentant des complications infectieuses. La méthode de MILNE, l'imprégnation des parois ou de l'atmosphère des locaux avec des mélanges antiseptiques non irritants pour les voies respiratoires pourraient être utilisés. Les pansements seront faits aseptiquement, avec les solutions de DAKIN ou de CARREL. L'emploi de vaccins, sérums pourra être envisagé pour essayer d'éviter l'apparition des complications infectieuses, mais ils ne doivent pas aggraver le choc du vésiqué. Les dérivés sulfamidés ne seront utilisés qu'avec prudence, car ils provoquent parfois des altérations du sang et des organes hémato-poiétiques que l'on rencontre aussi dans l'intoxication par l'ypérite.

Traitement des troubles fonctionnels et des phénomènes généraux.

Ce traitement sera symptomatique et pathogénique.

TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.

Tout d'abord, les inhalations d'air suroxygéné corrigeront les troubles apportés aux échanges gazeux par les lésions des voies respiratoires et les infections secondaires. Les médicaments toni-cardiaques (strophantiques par exemple), les analeptiques cardio-vasculaires, les dérivés camphrés, la caféine seront utilisés dans les troubles cardiaques et pulmonaires; la saignée sera parfois rendue nécessaire par les troubles cardio-pulmonaires.

On aura recours au sérum glucosé hypertonique pour favoriser la diurèse qu'il faudra éviter de provoquer au moyen de médicaments susceptibles d'irriter ou d'altérer l'épithélium rénal. L'alimentation sera liquide (petit lait, jus de fruits, tisanes). Quant aux troubles nerveux (angoisse, agitation), les barbituriques sont plus indiqués que les opiacés et semblent réaliser non seulement un traitement symptomatique, mais encore pathogénique.

TRAITEMENT PATHOGÉNIQUE.

On utilisera l'alcalinisation par le bicarbonate de soude qui a fait ses preuves pendant la guerre. Si l'on admet l'existence de troubles de l'équilibre acido-basique on peut comprendre son action.

L'emploi des hypnotiques tels que les barbituriques permettra de lutter efficacement contre les phénomènes généraux et les lésions à distance consécutifs à l'atteinte du système nerveux, et l'on connaît le rôle joué par ce système nerveux dans certaines réactions inflammatoires, par exemple dans certains œdèmes dus aux suffocants.

D'après SOHIER, les barbituriques non seulement n'aggraverait pas l'intoxication due à l'ypérite mais permettent dans un certain nombre de cas de prolonger la survie. Ce fait est important car, si dans la dernière guerre les blessés gazés étaient peu nombreux, pour des raisons qui seraient trop longues à envisager, il n'en serait pas de même dans une guerre chimique future et PAITRE a étudié dernièrement cette éventualité : il faudra bien, en effet, opérer d'urgence un blessé grave; mais s'il a subi en plus l'action d'un vésiquant, l'anesthésie augmentera encore le choc du à la blessure d'une part, au toxique d'autre part. Ce blessé gazé, intoxiqué, hypotendu, tousse, présente de la dyspnée, des troubles pulmonaires, cardiaques, sanguins, viscéraux (foie, rein), nerveux, humoraux.

Or la rachianesthésie provoque souvent de l'hypotension.

Les anesthésiques généraux employés en inhalation présentent de gros inconvénients. L'éther est dépresseur, provoque la bronchorrhée et un état pré-œdémateux des alvéoles; le chloroforme est encore plus hypotensif et est toxique pour les viscères. Le

chlorure d'éthyle donne une anesthésie trop courte sans résolution musculaire complète et provoque des inspirations brutales et crée une agitation nocive. Le protoxyde d'azote, relativement compatible avec l'oxygénothérapie, devrait être associé à un anesthésique de base car il ne donne pas de narcose ni de résolution musculaire complètes. Il semble que en dehors de l'anesthésie locale, toutes les fois que cela sera possible, on devra donner la préférence soit à des anesthésiques par inhalation tels que le cyclopropane, soit à des anesthésiques dits de base.

Le cyclopropane permet l'oxygénation nécessaire à l'ypérite, ne provoque pas de bronchorrhée, ne lèse pas les viscères, donne une bonne anesthésie, mais nécessite un appareillage compliqué et coûteux, et très inflammable et forme avec l'air ou l'oxygène des mélanges explosifs.

Enfin les anesthésiques de base, comme le rectanol (alcool éthylique tribromé) non irritant pour l'intestin, n'ont pas d'action néfaste sur les voies pulmonaires. De plus, KOONTZ et MOULTON ont montré que ce corps diminuait l'œdème pulmonaire d'animaux intoxiqués par le phosgène, donc leur mortalité. Mais c'est un dépresseur respiratoire (apnée) et circulatoire; sa manipulation est lente, la narcose incomplète.

L'évipan, par injection intraveineuse est un anesthésique de base qui permet d'obtenir une narcose complète. Il permet l'oxygénothérapie : il a été em-

ployé avec succès par BILBAO et RIOJ dans la guerre du Chaco.

CORDIER et SOULIÉ ont montré qu'il ne modifiait pas sensiblement l'affinité des hématies pour l'oxygène, malgré une chute de la saturation oxy-hémoglobiné.

SOHIER a signalé que la survie d'un animal ypérite pouvait être prolongée par des injections sous-cutanées d'un mélange à parties égales d'acide diéthylbarbiturique et d'acide allyso-propylbarbiturique ou intra péritonéales d'acide allyso-propylbarbiturique. Les barbituriques présentent bien quelques inconvénients : ils sont légèrement dépresseurs, mais non seulement ils rendent possibles l'oxygénation, mais paraissent avoir des propriétés thérapeutiques sur les vésiqués.

Nous avons envisagé le rôle que pouvaient jouer les produits de désintégration tissulaire, en particulier celui de l'histamine qui, agissant sur les fibres lisses des vaisseaux, provoqueraient ainsi une vasodilatation des capillaires dont nous avons montré l'importance.

SOHIER a entrepris des recherches qui l'ont amené à expérimenter des produits antihistaminiques, principalement la thymoxy-éthyl-diéthyl-amine (929 F) qui aurait permis, dans un grand nombre de cas, d'empêcher la mort d'animaux intoxiqués par l'ypérite, alors que l'intoxication était mortelle chez les animaux témoins. Ces faits, quoique non constants, méritent d'être soulignés.

En terminant cet exposé des grandes règles de la thérapeutique, nous devons remarquer que la thérapeutique classique, dans tous les cas, devra être employée. Mais il ne sera pas interdit d'essayer les médications pathogéniques auxquelles nous venons de faire allusion.

Etant donné, d'autre part, que les essais ont été faits chez l'animal et qu'on ne saurait transposer toujours de l'animal à l'homme, il y aura lieu d'être prudent dans leur application.

D'autres traitements du reste, viendront peut être s'ajouter à ceux envisagés lorsque tous les problèmes de physio-pathologie auront été résolus. La thérapeutique reste difficile à réaliser étant donné que l'on se trouve le plus souvent en présence de lésions tissulaires déjà constituées, et on devra rechercher dans tous les cas à assurer, le plus tôt possible et dans les meilleures conditions, la prophylaxie.

CONCLUSIONS

Le sulfure d'éthyle dichloré provoque non seulement des lésions des tissus de revêtement avec lesquels il a pu entrer en contact, mais aussi des phénomènes généraux et des lésions à distance du point d'impact, toutes manifestations que l'on ne peut négliger dans l'évolution de l'intoxication.

On retrouve aussi bien dans les lésions locales que dans les lésions à distance un ensemble de désordres anatomiques ou histologiques conditionnés essentiellement par des modifications circulatoires et des lésions vasculaires avec congestion, hémorragies, œdème, diapédèse leucocytaire et hématique, cytolysse et processus nécrotiques plus ou moins importants. Le tableau clinique rappelle beaucoup par certains points celui des toxi-infections.

Mais il existe de grandes variétés réactionnelles et si certaines sont le fait de facteurs extrinsèques et en particulier du mode de dispersion ou de contact, la plupart sont fonction des réactions individuelles dont les unes peuvent être prévues alors que d'autres paraissent échapper encore à toute prévision. On ne peut nier, par ailleurs, l'existence dans certains cas de phénomènes de sensibilisation.

La pathogénie des lésions locales est encore discutée. A s'en tenir au mode d'action du produit chimique, il semble que la théorie hydrolytique soit la plus couramment admise. On peut en outre faire jouer un rôle à la libération locale d'histamine.

Quant aux phénomènes généraux, il ne semble pas qu'ils relèvent directement du poison dispersé en nature dans l'organisme, ni du reste de ses produits de décomposition, mais plutôt des corps issus des tissus désintégrés et là encore l'histamine pourrait jouer un rôle important.

On peut évoquer également à l'origine des phénomènes généraux et des lésions à distance l'intervention du système neuro-végétatif dont la mise en jeu expliquerait la diffusion des manifestations, leurs caractères, leur ressemblance avec d'autres syndromes toxiques dans lesquels le système sympathique intervient et les nombreuses modalités réactionnelles individuelles.

La thérapeutique, tout en utilisant les méthodes classiques préconisées jusqu'ici et dont le but est l'obtention d'une cicatrisation des lésions locales en évitant leur infection secondaire doit pouvoir s'inspirer de la physio-pathologie de l'intoxication.

Ainsi pourra-t-on essayer de modérer les réactions locales ou générales de l'organisme qui sont disproportionnées à l'agression toxique, d'utiliser une

médication sédatrice, de lutter contre les produits de désintégration tissulaire et contre l'histamine.

On devra cependant appliquer prudemment à l'homme ces médications pathogéniques dont l'essai n'a guère été fait jusqu'ici qu'expérimentalement chez l'animal. L'idéal à rechercher est cependant leur substitution à une thérapeutique purement symptomatique.

Vu : Le Président de la thèse.

L. TANON.

Vu : Le Doyen,

M. TIFFENEAU.

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

*On trouvera dans les ouvrages cités ci-dessous
le complément de cette bibliographie.*

- ANGLADE et IMBERT. — Ypérite, le plus redoutable des gaz de combat *Le François*, 1939.
- BEST, DALE, DUDLEY, THORPE. — The nature of the vasodilator constituents of certain tissue extracts. *Journ. of Physio.*, 1927, 62-397.
- BERENBLUM (I.). — *J. Path. Bact.*, 1935, 40-549.
- BODNAR (T.). — Un cas mortel d'empoisonnement par le gaz moutarde à l'état liquide. *Gaz. des Hôp.*, 16 mars 1938.
- BONDET DE LA BERNARDIE. — Contribution à l'étude de l'action de l'ypérite sur les voies respiratoires supérieures. *Thèse de Bordeaux*, 1919.
- BONNEFON. — Le traitement des gazés oculaires. *Siècle médical*, 15 février 1932.
- L'arme chimique et le péril visuel. *Ibid.*, 15 avril 1934.
- BROME. — Recherches histo-pathologiques sur les altérations du poumon. *Pelleg. aubno farcologia*, 15 juillet 1938, XVI-58.
- BÜSCHER. — Grün und Gelbkreuz, 1932.
- Gift gas ! und wir, 1933. Mimmelheber, Hambourg.
- CHAUCHARD (M. et Mme). — Etude comparative du mode d'action des agents sympathicomimétiques et sympatholytiques sur l'excitabilité des appareils vaso-moteurs. *Compte rendu de la Société de Biologie*, 22-5-37.
- CHRISTOPHE. — Conception nouvelle du mécanisme de la mort des brûlés. *Presse Médicale*, 2 juillet 1938, p. 1054, N° 53.

- CORDIER et MAGNE. — Etude sur les brûlures de l'appareil respiratoire et les troubles vasculaires et rénaux qui en dérivent. *Annales de physique et de physico-chimie biologique*. T. VI, N° 4, 1930.
- COT. — Les asphyxies accidentelles. *Maloine*, 1931.
- Action physiologique des gaz de combat, 1934.
- Asphyxies du temps de paix et du temps de guerre. *Lorillot*, 1932.
- DALE (H. H.). — Croonian lectures on some chemical factors in the control of the circulation. *Lancet*, 1929, 216, 1285.
- DAUTREBANDE. — Les gaz toxiques, 1933. *Masson, Paris*, 1933.
- DELRIEU (A. M. G.). — Du mécanisme de l'action de l'Ypérite sur la peau. *Thèse pour le Doctorat vétérinaire*, Paris, 1926.
- EYSTER (J. A. E.) et MAYER (M. E.). — An apparatus for the Exposure of skin or Mucous Membrane to The vapor of Toxic substances, with observations on dichloro-éthylsulfide. *Journ. of Pharmac. and Expér. Thérap.* Baltimore, 1920, 21, XV, N° 2 et 95.
- FAURE, FRÉMIET, GUIEYSSE, PÉLISSIER, MAGNE (H.) et MAYER (A.). — Lésions cutanées déterminées par certains composés vésicants. *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, t. CLXX, p. 476, 1920.
- FERRI. — Recherches sur la sensibilité individuelle de la peau humaine à l'ypérite et sur certaines fonctions capables de la modifier. *Giornale di medico militare italiano*, 1937.
- FINCK et KHÜLER. — Beitrage zur Méthylenlaufarbrüung der Hefezelmembran. *Ztochr. Physio. chem.*, 1933, 218-65.
- FLURY et ZERNICK. — Schädliche gase. Berlin 1931.
- FLURY et WIELAND. — Die pharmakologische Wirkung des Dichloratylsulfides. *Zeitsch. für die gesam. exper. Medizin.*, XIII, 367, 1921.
- FOUASSIER (V. M. R.). — Action des gaz toxiques sur l'appareil oculaire pendant la guerre 1914-18. *Thèse de Bordeaux*, 1919.

- FRIEDMANN. — Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. *Thèse Paris*.
- FRIES et WEST. — *Chemical Warfare*, 1923.
- GASTINEL et SOHIER. — Recherches sur le rôle du système neuro-végétatif dans les lésions à distance observées chez l'animal intoxiqué par le sulfure d'éthyle dichloré. *Extrait des comptes rendus de la Société de biologie*, 8 janvier 1938, Tome CXXVII, 1938, p. 46.
- GADJOS (A.). — L'histamine comme transmetteur chimique. *Presse médicale*, 2 avril 1938, p. 509.
- HANSLIAN (R.). — *Der chemische Krieg*. W. BRAÜMÜLLER, Wieden, Leipzig, 1928.
- HEDERER (C.) et ISTIN (M.). — L'arme chimique et ses blessures. *Baillière, Paris*, 1935.
- JANY (J.), SELLEI (C.). — Über die Wirkung einiger giftiger Gase auf den Stoffwechsel der Zelle. *Biochem. Ztschr.*, 1935, 275-234.
- JOLTRAIN. — Etats anaphylactiques et histamine. *Revue de pathologie comparée et d'Hygiène générale*, p. 665, 1937.
- KLING (A.). — Contribution à l'étude des processus chimiques intervenant pour produire l'œdème aigu du poulmon ayant subi le contact de certains gaz agressifs de guerre. *Compte rendu de l'Académie des Sciences* t. CXCVII, N° 26, 1933.
- KLING (A.) et LECORDIER (G.). — Influence exercée par deux vésicants de guerre et par leurs produits d'hydrolyse sur les valeurs de tension interfaciale des lipides vis-à-vis du sérum physiologique ainsi que sur celles de leur hydrolyse. *Académie des sciences*, 28-12-1936.
- LATARJET (R.). — La physiologie normale du pigment mélanique cutané chez l'homme. *Biologie médicale*, Février 1938, N° 2, volume XXVIII.
- LILLIE (R. S.), GLOWES (G. H. A.) et CHAMBERS (R.). — Sur la pénétration de l'ypérite dans les organismes marins. Mécanisme de son action destructrice sur le protoplasme. *Journal of Pharmac. and Expér. Therap.*, XIV, 75, 1919.
- LÜSTIG (A.). — Effetti e usi dei gas di guerra ad uso dei

- medici in collaborazione comdottori Rovida G. (+1932) e cap Med. G. Ferraloro. *Publicato per cura dell' Istituto sieroterapico milanese*, 1936, XIV.
- LYNCH (V.), MARSHALL (E. K.), SMITH. — Variations in susceptibility of skin to dichloroethylsulfide. *Journ. of Pharmac. and Experim. Thérap.*, XII, 291, 1918.
- LYNCH, SMITH, MARSHALL. — Dichloréthylsulfide systemic effects and mecanism of action. *Journal of Pharmac. and Experim. Therap.*, XII, 265, 1918.
- MAGNE et CORDIER. — Les gaz de combat au point de vue physiologique, médical et militaire. *Baillière*, 1936.
- MAGNE (H.), MAYER (A.) et PLANTEFOL (L.). — Sur l'action toxique du sulfure d'éthyl dichloré. *Compte rendu de l'Académie des sciences*, t. CCXX, p. 1625, 1920.
- MAGNE et RÉMY. — Les actions toxiques élémentaires de quelques corps générateurs d'acide chlorhydrique par hydrolyse. *Bulletin Société chim. biol.*, 15 juin 1937.
- MAGNE et TRIMBACH. — Recherches sur l'hémolyse par quelques composés générateurs d'acide chlorhydrique. *Bulletin Société chim. biol.*, 1937, 19, 1082.
- MARCOU. — Sur le rôle physiologique de l'histamine. *Presse médicale*, 9 mars 1938, N° 20, p. 371.
- MARQUÉZY et LADET (Mlle). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. Le rôle du système neuro-végétatif. X^e Congrès des pédiatres de langue française, Octobre 1938. *Annales médico-chirurgicales*, N° 9, Novembre 1938.
- MAYER (A.), GUIEYSSE, PÉLISSIER, FAURE, FRÉMIET. — Lésions pulmonaires produites par les gaz suffocants. *Compte rendu de l'Académie des Sciences*, t. CCXX, 21 juin 1920.
- MEDICAL ASPECTS OF GAS WARFARE. — *The Méd. Depart. of the United States Army in the Ward*. Warwol, XIV, 1926.
- MÉNÉTRIÉR. — Lésions anatomo-pathologiques causées par l'ypérite. *Acad. médecine*, 1925, IX, p. 409.
- MEYER (A.). — Les gaz de combat, leur fabrication, proprié-

- tés physiques, chimiques et toxicologiques. Détection et analyse. *Ch. Lavauzelle*, 1938.
- MILLER et RAINY. — Sang des intoxiqués par les gaz. *Proc. Royal sas*, Edimbourg, 1916-17.
- MOYNIER, KERNY, PÉRONNET. — Note au sujet de la thérapeutique prophylactique des lésions causées par les gaz suffocants. *Paris méd.*, 30 mars 1935.
- MÜLLER (U.). — Die chemische Waffe. Verlag chemie. G. M. B. H., Berlin, W. 35.
- MÜNTSCH. — Leitfaden der pathologie und therapie der kampf-gaser krankungen. *Georg. Thieme*, p. 22-24, Leipzig, 1934.
- MURATET et FAURE, FRÉMIET. — Sur les variations numériques et les modifications morphologiques des éléments figurés du sang au cours de l'intoxication rapide par l'ypérite. *C. R. Ibid. Rapport de A. Mayer*.
- NOTICE clinique et thérapeutique de l'intoxication par les gaz. Sous-secrétariat d'Etat du Service de Santé militaire. Paris 1918. Imprimerie Typographique.
- NOTICE du 31 mars 1938 concernant l'organisation et le fonctionnement des services sanitaires en matière de défense passive. Imprimerie Nationale.
- OLMER. — Quelques recherches histologiques dans l'intoxication récente par l'ypérite. *C. R. de la Soc. Biol.* Nov. 1919.
- PAITRE. — Les blessés-gazés in Protection contre les gaz de combat. Vigot Editeur, 1939.
- PARLANGE (J. A. A.). — Les séquelles oculaires des gaz de combat. *Thèse de Bordeaux*, 1938.
- PERRAULT. — L'histamine. Sa constitution, ses origines, son action. *Le Progrès médical*, N° 6, 30 janvier 1937.
- PLANANSKY. — Exploration collective des solutions d'ypérite sur la peau. *Revue sanitaire militaire*, N° 2, 1936.
- RAMOND. — Gastrites aiguës rencontrées dans l'intoxication par les gaz. *Soc. méd. Hôp.*, 7169, 23 nov. 1917.
- REED. — *C. I. Journ. of Pharmac. and Expér. Ther.*, XV, 71, 1920.

- ROUSSY (G.) et MOSINGER (M.). — La réaction cutanée locale à l'histamine, ses modifications physiologiques et pathologiques, son mécanisme. *Presse médicale*, 26 avril 1933, p. 665.
- SCHWARZ. — Sensibilisierung durch ypérit.
- SILLVAERTS. — in Cours special des gaz de combat. Bruxelles 1937.
- SMITH (H. W.), GLOWES (G. H.), MARSHALL (E. K.). — *Journal of Phar. and Experim. Ther.* XIII-1-1919.
- SOHIER. — Les caustiques vésicants in Protection contre les gaz de combat. Vigot éditeur, 1939.
- STAUB (Mlle) et BOVET (D.). — Action de la thymoxyéthyl-diéthylamine (929 F) et des éthers phénoliques sur le choc anaphylactique du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 3 juillet 1937, t. CXXV, p. 818.
- Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *C. R. Soc. biol.*, 13 février 1937, t. CXXIV, p. 547.
- STOLZENBERG. — Ce que chacun doit savoir de la guerre des gaz et des gaz de combat. 2^e édition *chemische Fabrik*, Hambourg.
- TANON, COT. — La protection contre les gaz de combat. Cours de perfectionnement et exercices tactiques sur des questions d'actualité. *Institut d'hygiène de la Faculté de Paris*, Vigot, 1939.
- TINEL-UNGAR, ZERLING (M. R.). — Libération des substances histaminiques dans les états de choc.
- TINEL-UNGAR. — Vaso-dilatation et libération locale de substances histaminiques. *Compte rendu de la Société de biologie*, 23-3-39.
- UNGAR et BOLGERT. — Essais de prévention des lésions pulmonaires mortelles consécutives à l'inhalation de vapeurs irritantes par l'acide ascorbique et par l'histaminase. *Compte rendu de la Société de biologie*. T. CXXIX, 1938, N° 34, p. 1107.
- UNGAR, GROSSIARD (A.) et BRINCOURT. — Sur l'intervention d'un processus neuro-humoral histaminique dans la pa-

- thogénie des infarctus pulmonaires. *Compte rendu de la Société de biologie*, 9 novembre 1935.
- UNGAR, PAROT, BOVET. — Inhibition des effets de l'histamine sur l'intestin isolé de cobaye par quelques substances sympathico-mimétiques et sympathicolytiques. *Compte rendu de la Société de biologie*, 6 février 1937.
- VEDDER (E. B.). — The medical Aspects of chemical Warfare. Baltimore, 1925.
- WARTHIN et VELLER. — The medical Aspects of Mustard gas Poisoning. *The C. V. Mosby*, 6°, 1919.
- WEDER. — The medical aspects of chemical Warfare, p. 132. *Williams and Wilkins*, Baltimore.
- WILLIAMS. — Protective ointements againstst mustar gas. *Journ. Americ. Pharmac. Association*, VIII, 824, 1919.
- WILSON et MACKINTOSH. — Mustard gas poisoning. *Quarterly Journ. of Médecine*, XII, 201, 1919-1920.
- WINTERWITZ et LAMBERT. — *Journ. of exp. médecine*, XXIX, 537, Juin 1919.

111

388